

PCT/JP.2004/000617

23. 1. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 11 MAR 2004

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 8 月 1 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 0 5 3 4 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 0 5 3 4 1]

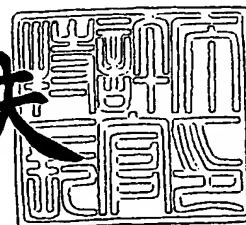
出 願 人 田 辺 製 薬 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 2 月 2 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 1 4 3 1 0

【書類名】 特許願

【整理番号】 A00-4895

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D487/00

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市桜区中島 1 - 4 - 8 - 4 0 4

 【氏名】 高室 巖

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県川口市朝日 6 丁目 2 2 番 2 8 号

 【氏名】 関根 康雄

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県川口市仲町 1 - 2 5 - 4 0 5 バーディーテラス
仲町

 【氏名】 坪井 康範

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市中央区八王子 3 - 5 - 1 1

 【氏名】 能城 広司

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県戸田市川岸 2 丁目 2 番 5 0 号 田辺製薬株式会社
戸田事業所内

 【氏名】 谷口 弘之

【特許出願人】

 【識別番号】 000002956

 【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100107629

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 中村 敏夫

 【電話番号】 06-6300-2726

【選任した代理人】

【識別番号】 100115473

【弁理士】

【氏名又は名称】 石津 義則

【電話番号】 06-6300-2722

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 016322

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0303217

【包括委任状番号】 0203318

【プルーフの要否】 要

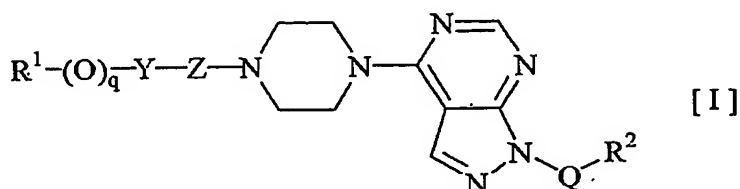
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラゾロピリミジン化合物およびその製法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 [I] :

【化 1】



(式中、R¹は、

- (A) 置換されたアリール基、
- (B) 置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、
- (C) 置換されていてもよいアミノ基、
- (D) 置換されたシクロ低級アルキル基または
- (E) 置換されたヘテロアリール基、

R²は、

- (a) 置換されていてもよいアリール基又は
- (b) 置換されていてもよいヘテロアリール基、

Yは単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、

Zは-CO-又は-CH₂-で示される基、

Qは低級アルキレン基、

qは0又は1を表す)

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

【請求項 2】 R¹が、

(A) 下記 (i) 乃至 (x) から選ばれる 1 乃至 3 個の基で置換されたアリール基、

- (i) 水酸基；
- (i i) ハロゲン原子；
- (i i i) 低級アルキル基；

(iv) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルカルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、水酸基で置換されていてもよい低級アルカノイル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、シクロ低級アルキル低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、アリール低級アルキル基、低級アルケノイル基、低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基、ヘテロアリールカルボニル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよいアミノ基；

(v) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基（当該基のアルキル部分はアリール基で置換されていてもよい）、アリール基、低級アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基及び低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；

(vi) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、シクロ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ低級アルキル基；

(vii) 水酸基、水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基；

(viii) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヘテロアリール基置換低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基；

(ix) 低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基（該含窒素脂肪族複素単環式基は酸素原子を介してアリール基部分に結合していてもよい）；および

(x) ニトロ基、

(B) 低級アルキル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、シクロ低級アルキル基及びヘテロアリール基から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、

(C) 下記 (i) 乃至 (iv) から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、

(i) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、低級アルケノイル基、ヘテロアリールカルボニル基、アリールカルボニル基、低級アルキルチオカルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基；

(ii) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヘテロアリール基置換低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルカノイル基、ヘテロアリールカルボニル基（当該基のヘテロアリール部分は低級アルキル基で置換されていてもよい）及びシクロ低級アルキルカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ低級アルキル基；

(iii) 水酸基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基；及び

(iv) 含窒素複素単環式基置換低級アルキル基（該含窒素脂肪族複素単環式基は、低級アルキル基およびカルバモイル（もしくはチオカルバモイル）基から選ばれる基で置換されていてもよい）、

(D) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、或いは

(E) 下記 (i) 乃至 (ix) から選ばれる基で置換されたヘテロアリール基、

(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；

(ii) 低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよく、かつベンゼン環と縮合していてもよい含窒素脂肪族複素単環式基；

(iii) 含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基；

(iv) シクロ低級アルキルカルボニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、低級アルキルチオカルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基；

(v) 低級アルキル基、含窒素複素単環式基置換低級アルキル基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基；

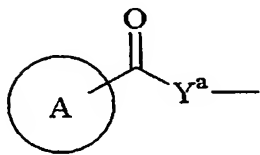
(vi) 低級アルキル基；

(vii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ基；

(viii) オキソ基；および

(ix) 下式：

【化2】



(式中、環Aは低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、Y^aは単結合手または低級アルケニレン基を表す)

で示される基、

R²が、

(a) 低級アルキル基、低級アルコキシ基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されてもよいヘテロアリール基、又は

(b) 低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲノ低級アルコキシ基、モノもしくは

はジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1～3 個の基で置換されていてもよいアリール基

である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】 R^1 および R^2 におけるアリール基が、フェニル基または、ナフチル基である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】 R^1 および R^2 における含窒素脂肪族複素単環式基が 4 乃至 8 員含窒素脂肪族複素単環式基である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 5】 含窒素脂肪族複素単環式基がアゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基、アゼオシニル基、ジアゼオシニル基又はモルホリニル基である請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】 R^1 および R^2 におけるヘテロアリール基が 5 乃至 10 員の単環式もしくは二環式ヘテロアリール基である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 7】 ヘテロアリール基がピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、フロピリミジニル基、ピリダジニル基、イミダゾリジニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、プリニル基、1H-インダゾリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基又はプテリジニル基から選ばれる含窒素ヘテロアリール基、或いはフリル基、ピラニル基、チエニル基、ベンゾフリル基及びベンゾチエニル基から選ばれる含硫黄もしくは含酸素ヘテロアリール基である請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】 Y が単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、Z が $-CO-$ 、 R^2 が低級アルキル基及びハロゲン原子で置換されたフェニル基、低級アルコキシフェニル基、低級アルコキシ基置換ヘテロアリール基、又は低級アルキル基置換ヘテロアリール基、q が 0 である請求項 2 乃至 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】 Y が単結合手、Z が $-CH_2-$ 、 R^2 が低級アルコキシフ

フェニル基、 q が 0 である請求項 2 乃至 7 のいずれか一に記載の化合物。

【請求項 10】 R^1 が (1) 下記 (i) ~ (iii) から選ばれる基で置換されたフェニル基、

(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基；

(ii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換された低級アルキル基；及び

(iii) 低級アルキル基、シクロ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基及び低級アルケノイル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、

(2) 下記 (i) ~ (iii) から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、

(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；

(ii) 水酸基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基；及び

(iii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基、ヘテロアリールカルボニル基、低級アルキルチオカルバモイル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、或いは

(3) 低級アルキル基で置換された含窒素脂肪族複素単環式基、

R^2 が低級アルコキシフェニル基又は低級アルキル基置換ヘテロアリール基、

Q がメチレン基である請求項 8 又は 9 記載の化合物。

【請求項 11】 R^1 が (1) 下記 (i) ~ (iii) から選ばれる基で置換されたフェニル基、

(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ基；

(ii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；及び

(iii) シクロ低級アルカノイル基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、

(2) 下記 (i) ~ (iii) から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、

(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；
(i i) 5もしくは6員含窒素脂肪族複素単環式基；及び
(i i i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基及びヘテロアリールカルボニル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、或いは

(3) 低級アルキル基で置換された含窒素脂肪族複素単環式基、

R²が低級アルコキシフェニル基、

Yが単結合手又は低級アルケニレン基、及び

Zが-CO-である請求項8記載の化合物。

【請求項12】 R²がエトキシフェニル基である請求項10または11記載の化合物。

【請求項13】 1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[2-(1-ピペリジル)エトキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-(ジメチルアミノメチル)ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-(ジエチルアミノメチル)ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-(1-ピロリジニルメチル)ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[N-(シクロプロピルカルボニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [4 - [N - [(2-メトキシエトキシ)カルボニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [4 - [N-イソブチル-N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [(1-プロピルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [3 - (1-イソプロピルピペリジン-4-イル)プロパノイル]ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [[トランス-4 - (ジメチルアミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [[トランス-4 - (1-ピロリジニル)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [(E) - 3 - (1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アクリロイル]ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [4 - [3 - (ジメチルアミノ) - 2, 2-ジメチルプロピルオキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - [(6-プロピルピリジン-2-イル)メチル] - 4 - [4 - [4 - [3 - (ジメチルアミノ) - 2, 2-ジメチルプロピルオキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [4 - [N-アセチル-N - [2 - (1-ピロリジニル)エチル]アミノ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル] -

1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [4 - [N-アセチル-N- [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [4 - (エチルアミノメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [(トランス-4-ピペリジノシクロヘキシル) カルボニル] ピペラジン-1-イル] - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [(トランス-4-((3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) シクロヘキシル) カルボニル] ピペラジン-1-イル] - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [(トランス-4-[N-アセチル-N- [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル) カルボニル] ピペラジン-1-イル] - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [(トランス-4-[N-(2-フロイル)-N- [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル) カルボニル] ピペラジン-1-イル] - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [(トランス-4-[N-(クロトノイル)-N- [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル) カルボニル] ピペラジン-1-イル] - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [(トランス-4-[N-(メチルチオカルバモイル)-N- [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル) カルボニル] ピペラジン-1-イル] - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

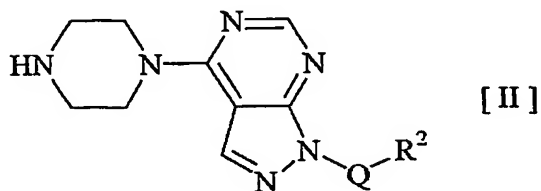
1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [4 - [N-クロトノイル-N- [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル]

—1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン

またはそれらの薬理的に許容し得る塩。

【請求項 14】 一般式 [I I] :

【化 3】



(式中、 R^2 は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、 Q は低級アルキレン基を表す。)

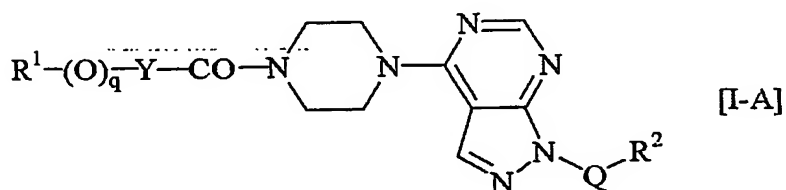
で示される化合物又はその塩と、一般式 [I I I] :



(式中、 R^1 は置換されたアリール基、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたシクロ低級アルキル基または置換されたヘテロアリール基、 Y は単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、 R^3 は水素原子、低級アルキル基又はベンジル基、 q は 0 又は 1 を表す。)

で示される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする、一般式 [I-A] :

【化 4】

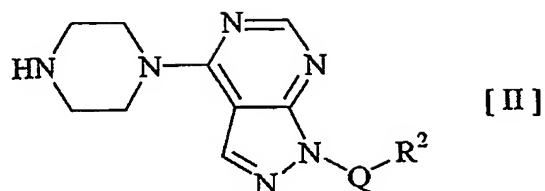


(式中、記号は前記と同一意味を表す。)

で示されるピラゾロピリミジン化合物の製法。

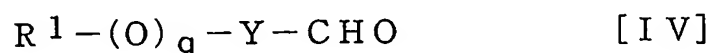
【請求項 15】 一般式 [I I] :

【化5】



(式中、R²は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、Qは低級アルキレン基を表す。)

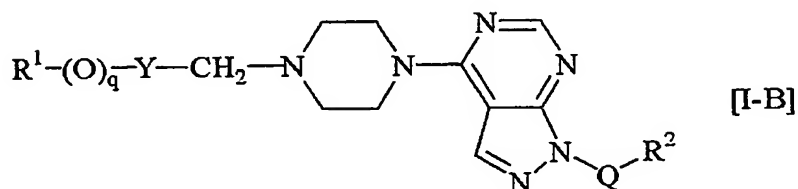
で示される化合物又はその塩と一般式 [I V] :



(式中、R¹は置換されたアリール基、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたシクロ低級アルキル基または置換されたヘテロアリール基、Yは単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、qは0又は1を表す。)

で示されるアルデヒド化合物とを反応させることを特徴とする、一般式 [I - B] :

【化6】

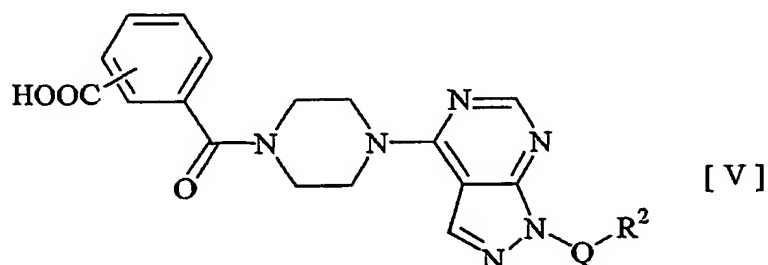


(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるピラゾロピリミジン化合物の製法。

【請求項16】 一般式 [V] :

【化7】



(式中、 R^2 は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、 Q は低級アルキレン基を表す。)

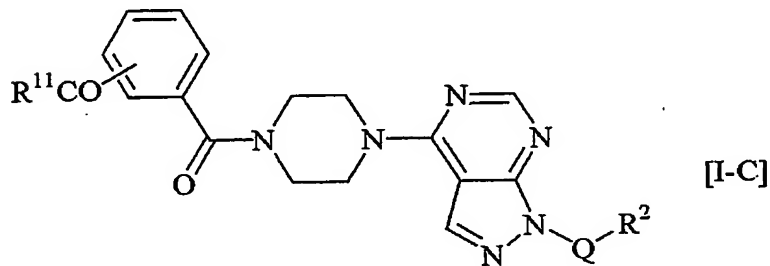
で示されるカルボン酸化合物又はその塩と、一般式 [VI] :



(式中、 R^{11} は低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基を表す。)

で示されるアミン化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする、一般式 [I-C] :

【化8】



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるピラゾロピリミジン化合物の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた小コンダクタンス型 Ca^{2+} 依存性カリウム (SK) チャネル遮断作用を有し医薬として有用な新規なピラゾロピリミジン誘導体又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

【0002】

【従来の技術】

Ca^{2+} 依存性カリウムチャネルは、少なくとも3つのタイプ：大 (BK)、中 (IK) および小 (SK) に分類されている。これらのカリウムチャネルは細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇によって活性化される。BK および IK チャネルは、細胞内 Ca^{2+} の他に膜電位の変化にも感応性を示すが、SK チャネルは有意な膜電位感

応性を持たないことを特徴とする。また、SKチャネルはその低い単一チャネルコンダクタンス（6-20 pS）とアパミンに対する高い感応性によって特徴付けられている。

【0003】

SKチャネルは、神経や筋などの興奮性細胞だけでなく、肝や血球などの多種多様な細胞に存在し、化学伝達物質の遊離、筋収縮、分泌などの細胞機能に関与する。

【0004】

SKチャネルに対する選択的遮断剤としては、アパミンがよく知られており、その薬理作用としては、消化管の運動輸送機能の亢進（非特許文献1）や、学習記憶障害の改善（非特許文献2）および強制水泳試験における無動時間の短縮（非特許文献3）が報告されている。また、筋緊張性ジストロフィーの患者では、骨格筋におけるアパミンの特異的結合部位の存在およびアパミンの投与による症状軽減が報告されている（非特許文献4）。さらに、SKチャネルのサブタイプの一つであるSK3を強制発現させたマウスでは、低酸素分圧下において呼吸機能障害を発現することが報告されている（非特許文献5）。

【0005】

SKチャネル遮断作用を示す化合物として、特許文献1には1, 1'- (α , α' -パラキシレン)-3, 3'- (α , α' -メタキシレン)-ビス（ベンズイミダゾリウム）等のビス（ベンズイミダゾール）誘導体が、特許文献2には7, 18-ジアザ-3, 4（1, 4）-ジベンゼナ-1, 6（1, 4）-ジキノリナシクロオクタデカファン・3トリフルオロ酢酸水和物等のシクロファン誘導体が、特許文献3には1, 4-ビス-（2-メチルキノリン-4-イル）-[1, 4]-ジアゼパン等の環が架橋されたビスキノリン誘導体が開示されている。また、特許文献4には、SKチャネル遮断作用を示す化合物として、スピロシクロヘキサン-1, 1'（2'H）-イソキノリン骨格を有する化合物が開示されている。

【0006】

【特許文献1】 国際公開特許WO00/01676号

【特許文献2】 国際公開特許WO97/48705号

【特許文献3】 米国特許US5866562号

【特許文献4】 国際公開特許WO02/79189号

【非特許文献1】 S. A. Waterman and M. Costa, J. Pharmacol. 477, 459-468, 1994; N. Spencer et al., J. Pharmacol. 517, 889-898, 1999

【非特許文献2】 S. Ikonen et al., Eur. J. Pharmacol. 347, 13-21, 1998; C. Ghelardini et al., Br. J. Pharmacol. 123, 1079-1084, 1998

【非特許文献3】 N. Galeotti et al., Br. J. Pharmacol. 126, 1653-1659, 1999

【非特許文献4】 J.F. Renaud et al., Nature 319, 678-680, 1986; M.I. Behrens et al., Muscle & Nerve 17, 1264-1270, 1994

【非特許文献5】 C. T. Bond et al., Science 289, 1942-1946, 2000

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、優れたSKチャネル遮断作用を有し、医薬として有用な新規な新規ピラゾロピリジン化合物を提供するものである。

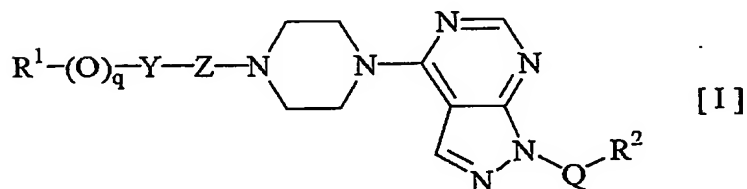
【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明は、一般式 [I] :

【0008】

【化9】



【0009】

(式中、R¹は、

(A) 置換されたアリール基、

(B) 置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、

(C) 置換されていてもよいアミノ基、

(D) 置換されたシクロ低級アルキル基、または

(E) 置換されたヘテロアリール基、

R² は、

(a) 置換されていてもよいアリール基、又は

(b) 置換されていてもよいヘテロアリール基、

Y は単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、

Z は -CO- 又は -CH₂- で示される基、

Q は低級アルキレン基、

q は 0 又は 1 を表す)

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明の目的化合物 [I] において、R¹ が (A) 置換されたアリール基である場合、当該アリール基上の置換基としては、

(i) 水酸基；

(ii) ハロゲン原子；

(iii) 低級アルキル基；

(iv) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルカルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、水酸基で置換されていてもよい低級アルカノイル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、シクロ低級アルキル低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、アリール低級アルキル基、低級アルケノイル基、低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基、ヘテロアリールカルボニル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよいアミノ基；

(v) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基（当該基のアルキル部分はアリール

基で置換されていてもよい)、アリール基、低級アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基及び低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基;

(v i) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、シクロ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ低級アルキル基;

(v i i) 水酸基、水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基;

(v i i i) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヘテロアリール基置換低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基;

(i x) 低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基(該含窒素脂肪族複素単環式基は酸素原子を介してアリール基部分に結合していてもよい); および

(x) ニトロ基、
から選ばれる同一もしくは異なる 1~3 個の基があげられる。

【0011】

本発明の目的化合物 [I] において、R¹ が (B) 置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基である場合、当該含窒素脂肪族複素単環式基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、シクロ低級アルキル基及びヘテロアリール基から選ばれる基があげられる。

【0012】

本発明の目的化合物 [I] において、 R^1 が (C) 置換されたシクロ低級アルキル基である場合、当該シクロ低級アルキル基上の置換基としては、

(i) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、低級アルケノイル基、ヘテロアリールカルボニル基、アリールカルボニル基、低級アルキルチオカルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基；

(ii) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヘテロアリール基置換低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルカノイル基、ヘテロアリールカルボニル基（当該基のヘテロアリール部分は低級アルキル基で置換されていてもよい）及びシクロ低級アルキルカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ低級アルキル基；

(iii) 水酸基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基；及び

(iv) 含窒素複素単環式基置換低級アルキル基（該含窒素脂肪族複素単環式基は、低級アルキル基およびカルバモイル（もしくはチオカルバモイル）基から選ばれる基で置換されていてもよい）、
から選ばれる基があげられる。

【0013】

本発明の目的化合物 [I] において、 R^1 が (D) 置換されていてもよいアミノ基である場合、当該アミノ基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基があげられる。

【0014】

本発明の目的化合物 [I] において、 R^1 が (E) 置換されたヘテロアリール基である場合、当該ヘテロアリール基の置換基としては、

(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；

(i i) 低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよく、かつベンゼン環と縮合していてもよい含窒素脂肪族複素単環式基；

(i i i) 含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基；

(i v) シクロ低級アルキルカルボニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、低級アルキルチオカルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基；

(v) 低級アルキル基、含窒素複素単環式基置換低級アルキル基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基；

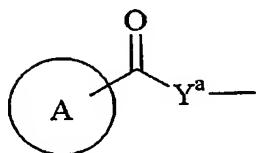
(v i) 低級アルキル基；

(v i i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ基；

(v i i i) オキソ基；および

(i x) 下式：

【化10】



【0015】

(式中、環Aは低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、Y^aは単結合手または低級アルケニレン基を表す)

で示される基、

から選ばれる基があげられる。

【0016】

本発明の目的化合物 [I] において、R² が (a) 置換されていてもよいヘテロアリール基である場合、当該複素環式基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ基から選ばれる同一もしくは異なる1～3個の基があげられ、また、R² が (b) 置換され

ていてもよいアリール基である場合、当該アリール基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基、ハロゲン原子、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる同一もしくは異なる 1～3 個の基があげられる。

【0017】

R¹ および R² におけるアリール基としては、例えば、フェニル基またはナフチル基の如き単環式または二環式アリール基等があげられる。

【0018】

R¹ および R² における含窒素脂肪族複素単環式基としては、例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基、アゼオシニル基、ジアゼオシニル基もしくはモルホリニル基の如き 4 乃至 8 員含窒素脂肪族複素単環式基があげられる。

【0019】

R¹ および R² におけるヘテロアリール基としては、例えば、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる原子を異項原子として含有するヘテロアリール基があげられる。このようなヘテロアリール基としては、例えば、5 乃至 10 員の単環式もしくは二環式ヘテロアリール基があげられ、具体的には、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、フロピリミジニル基、ピリダジニル基、イミダゾリジニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、プリニル基、1H-インダゾリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基又はプテリジニル基の如き含窒素ヘテロアリール基、或いはフリル基、ピラニル基、チエニル基、ベンゾフリル基又はベンゾチエニル基等の如き含硫もしくは含酸素ヘテロアリール基等があげられる。

【0020】

Y で示される低級アルキレン基及び低級アルケニレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基又はプロピレン基等の如き炭素数 1～8 個の低級アルキレ

ン基、及びビニレン基、プロペニレン基等の如き炭素数 2～8 個の低級アルケニレン基等があげられる。

【0021】

本発明の目的化合物 [I] のうち、好ましい化合物としては、例えば、1) Y が単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、Z が $-CO-$ 、 R^2 が低級アルコキシフェニル基、低級アルコキシ置換ヘテロアリール基又は低級アルキル基置換ヘテロアリール基、q が 0 である化合物、又は 2) Y が単結合手、Z が $-CH_2-$ 、 R^2 が低級アルコキシフェニル基、q が 0 である化合物があげられる。

【0022】

上記本発明の目的化合物 [I] のうち、より好ましい化合物としては、例えば、 R^1 が (1) 下記 (i) ～ (iii) から選ばれる基で置換されたフェニル基、

(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基；

(ii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換された低級アルキル基；及び

(iii) 低級アルキル基、シクロ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基及び低級アルケノイル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、

(2) 下記 (i) ～ (iii) から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、

(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；

(ii) 水酸基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基；及び

(iii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基、ヘテロアリールカルボニル基、低級アルキルチオカルバモイル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、或いは

(3) 低級アルキル基で置換された含窒素脂肪族複素単環式基、

R²が低級アルコキシフェニル基又は低級アルキル基置換ヘテロアリール基、
Qがメチレン基である化合物があげられる。

【0023】

上記のうち、更に好ましい化合物としては、例えば、R¹が(1)下記(i)～(iii)から選ばれる基で置換されたフェニル基、
(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ基；
(ii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；及び
(iii) シクロ低級アルカノイル基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、或いは
(2) 下記(i)～(iii)から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、
(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；
(ii) 5もしくは6員含窒素脂肪族複素単環式基；及び
(iii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基、ヘテロアリールカルボニル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、或いは
(3) 低級アルキル基で置換された含窒素脂肪族複素単環式基、
R²が低級アルコキシフェニル基、
Yが単結合手又は低級アルケニレン基、及び
Zが-CO-である化合物があげられる。

【0024】

上記の如きより好ましい化合物のうち、R²がエトキシフェニル基である化合物がとりわけ好ましい。本発明の目的化合物[I]のうち、とりわけ好ましい化合物の具体例としては、例えば、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；
1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[2-(1-ピペリジル)エトキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [4 - (ジメチルアミノメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [4 - (ジエチルアミノメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [4 - (1-ピロリジニルメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [4 - [N - (シクロプロピルカルボニル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [4 - [N - [(2-メトキシエトキシ) カルボニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [4 - [N - イソブチル - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [(1-プロピルピペリジン-4-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [3 - (1-イソプロピルピペリジン-4-イル) プロパノイル] ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [[トランス-4 - (ジメチルアミノメチル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ;

1 - (3-エトキシベンジル) - 4 - [4 - [[トランス-4 - (1-ピロリジニル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] - 1H-ピラゾロ

[3, 4-d] ピリミジン;

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[(E)-3-(1-イソプロピル
ピペリジン-4-イル) アクリロイル] ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾ
ロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[3-(ジメチルアミノ)-
2, 2-ジメチルプロピルオキシ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル]-1H
-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-[(6-プロピルピリジン-2-イル) メチル]-4-[4-[4-[3-
(ジメチルアミノ)-2, 2-ジメチルプロピルオキシ] ベンゾイル] ピペラジ
ン-1-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[N-アセチル-N-[2-
(1-ピロリジニル) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル]-
1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[N-アセチル-N-[2-
(ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル]-1
H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-(エチルアミノメチル) ベン
ゾイル] ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[(トランス-4-ピペリジノシク
ロヘキシル) カルボニル] ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-
d] ピリミジン;

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[(トランス-4-(3S)-3-
-ヒドロキシー-1-ピロリジニル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-
1-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[(トランス-4-[N-アセチル
-N-[2-(ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル] カルボニル
] ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[(トランス-4-[N-(2-フ
ロイル)-N-[2-(ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル] カ

ルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン
;

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [[トランス-4- [N- (クロト
ノイル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル] カ
ルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン
;

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [[トランス-4- [N- (メチル
チオカルバモイル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘ
キシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d]
ピリミジン;

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [N-クロトノイル-N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル]
-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジンまたはそれらの薬理的に許容し得る
塩があげられる。

【0025】

本発明の目的化合物 [I] は、 R^1 及び/又は R^2 における置換基上に不斉炭素原子を有する場合、当該不斉炭素原子に基づく複数の立体異性体 (ジアステレオマー異性体、光学異性体) として存在しうるが、本発明はこれらのうちのいずれか1個の立体異性体またはその混合物のいずれをも含むものである。

【0026】

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩は、SKチャネル遮断薬として知られているアパミンとの競合結合試験において、アパミンに対する優位な拮抗作用を示すことから、SKチャネル遮断薬として有用である。従って、本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩は、SKチャネルに関連する疾患の予防・治療、例えば、便秘症や過敏性腸症候群などの消化管運動機能不全、学習記憶障害、感情障害、アルツハイマー型痴呆症などの中枢性疾患、筋緊張性ジストロフィー、および睡眠時無呼吸症の予防・治療への適用が考えられる。

【0027】

また、本発明の目的化合物 [I] は低毒性であり、医薬として安全性が高いという特長をも有する。

【0028】

本発明の目的化合物 [I] は、遊離の形でも、それらの薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。薬理的に許容しうる塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩又はマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩）が挙げられる。

【0029】

本発明の目的化合物 [I] もしくはその塩、又は合成中間体 [II] もしくはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含むものである。

【0030】

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、また、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

【0031】

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、注射剤とすれば、通常、1日当たり約 0.0001～1mg/kg、とりわけ約 0.001～0.1mg/kg 程度、経口剤とすれば、通常、1日当たり約 0.001～100mg/kg、とりわけ約 0.01～10mg/kg 程度とするのが好ましい。

【0032】

本発明によれば、一般式 [I] で示されるピラゾロピリミジン化合物は、下記の方法により製することができるが、これらに限定されるものではない。

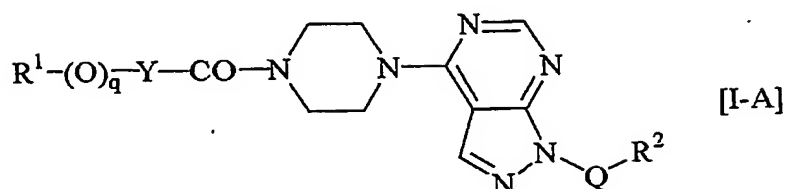
【0033】

(A法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、Z が $-CO-$ である化合物、即ち、一般式 [I-A] :

【0034】

【化11】



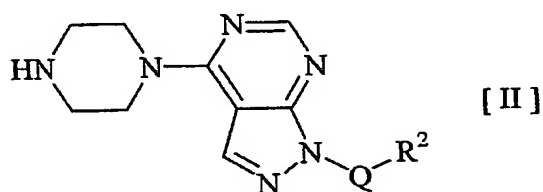
【0035】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、一般式 [II] :

【0036】

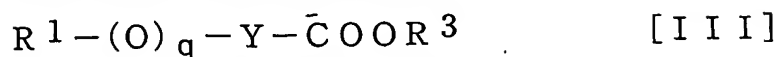
【化12】



【0037】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩と、一般式 [III] :



(式中、 R^3 は水素原子、低級アルキル基又はベンジル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩とを反応させることにより製することができる。

【0038】

R^3 が水素原子である場合、本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、活性化剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、

クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、1-メチルピロリジノン、1, 2-ジメトキシエタン等があげられる。縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (WSC·HCl)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、カルボニルジイミダゾール (CDI)、ジエチルシアノホスホネート (DEPC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCI)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、カルボニルジトリアゾール、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン (PS-Carbodiimide)、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン (EEDQ)、ヘキサフルオロリン酸 2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム (HATU)、ヘキサフルオロリン酸 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム (HBTU)、ヘキサフルオロリン酸プロモトリスピロリジノホスホニウム (PyBroP)、テトラフルオロホウ酸 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム (TBTU)、ヘキサクロロアンチモン酸クロロ-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム (ACTU) 等があげられる。活性化剤としては、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、ヒドロキシスクシンイミド (HOSu)、ジメチルアミノピリジン (DMAP)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt)、ヒドロキシフタルイミド (HOPht)、ペンタフルオロフェノール (Pfp-OH)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-6-スルホンアミドメチルポリスチレン (PS-HOBT) 等があげられる。塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-ウンデセン (DBU)、等があげられる。

【0039】

上記本反応において、化合物 [II] の使用量は、化合物 [III] に対して

0.3～10当量、好ましくは0.5～2当量とすることができる。縮合剤の使用量は、化合物 [I I] 又は [I I I] に対して1～10当量、好ましくは1.5～4当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [I I] 又は [I I I] に対して1～10当量、好ましくは2～4当量とすることができる。活性化剤の使用量は、化合物 [I I] 又は [I I I] に対して1～10当量、好ましくは1.5～4当量とすることができる。本反応は、-20～80℃、好ましくは0～30℃で実施することができる。

【0040】

なお、一般式 [I I I] において、R³が水素原子である場合、当該化合物を対応する酸ハライド又は混合酸無水物等の反応性誘導体に変換した後、該反応性誘導体を上記塩基の存在下、溶媒中又は無溶媒で化合物 [I I] と反応させることにより化合物 [I-A] を製することもできる。

【0041】

また、一般式 [I I I] において、R³が低級アルキル基又はベンジル基である場合、本反応は、該エステル化合物を常法の加水分解、塩酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等による酸分解、又は還元反応により対応するカルボン酸化合物に変換した後、当該カルボン酸化合物と化合物 [I I] とを上記と同様に処理することにより実施することもできる。

【0042】

更に、R³が低級アルキル基又はベンジル基である場合、本反応は、塩基の存在下、溶媒中又は無溶媒で、化合物 [I I] と化合物 [I I I] とを直接反応させることにより実施することができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、1,2-ジクロロエタン、1-メチルピロリジノン、メタノール、エタノール、イソプロパノール等があげられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -ウンデセン (DBU)、ジメチルアミノピリジン (DMAP) 等があげられる。

【0043】

上記本反応において、化合物 [III] の使用量は、化合物 [II] に対して 0.3～10 当量、好ましくは 0.5～2 当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [II] 又は [III] に対して 1～10 当量、好ましくは、1～4 当量とすることができる。本反応は、25～150℃、好ましくは 60～100℃で実施することができる。

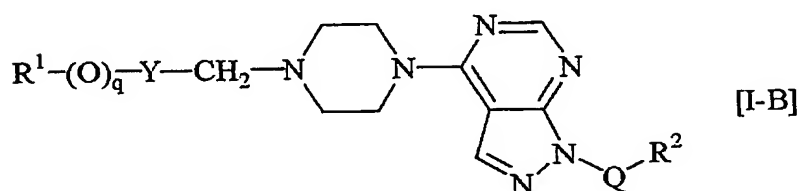
【0044】

(B法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、Zが $-\text{CH}_2-$ で示される基である化合物、即ち、一般式 [I-B] :

【0045】

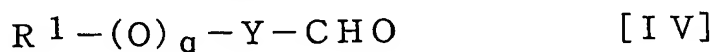
【化13】



【0046】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、化合物 [II] と一般式 [IV] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるアルデヒド化合物（低級アルカナルもしくはアリール低級アルカナル）とを還元剤の存在下で反応させることにより製することができる。

【0047】

溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、酢酸等があげられる。還元剤として

は、例えば、マクロポーラストリエチルアンモニウムメチルポリスチレンシアノ
 ボロヒドリド (MP-Cyanoborohydride)、水素化ホウ素ナト
 リウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウ
 ム等があげられる。還元剤の使用量は、化合物 [I I] に対して 1~10 当量、
 好ましくは 1~4 当量とすることができる。

【0048】

本反応は、-20~100℃、好ましくは 0~40℃で実施することができる。
 。

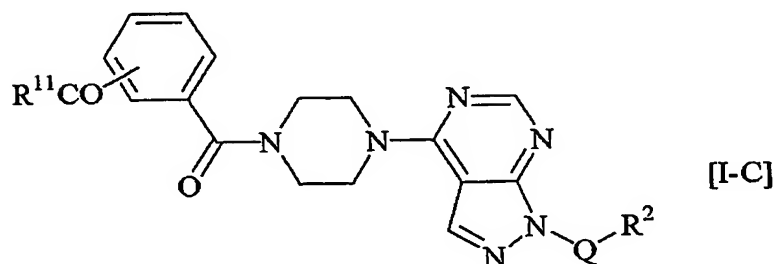
【0049】

(C法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I-C] :

【0050】

【化14】



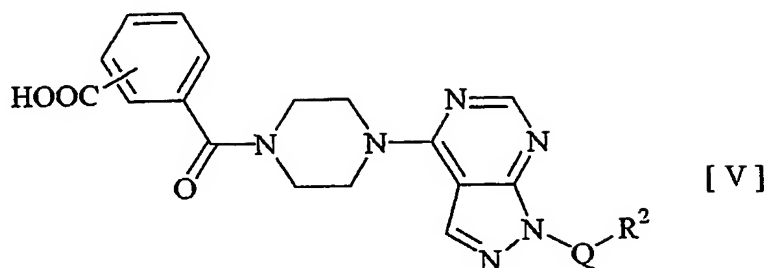
【0051】

(式中、 R^{11} は低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アル
 キル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換
 されていてもよいアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、例えば、一般式 [V] :

【0052】

【化15】



【0053】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるカルボン酸化合物又はその塩と、一般式 [VI] :



(式中、記号は前記と同一意味を表す。)

で示されるアミン化合物又はその塩とを反応させることにより製することもできる。

【0054】

本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、活性化剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で実施することができる。溶媒、縮合剤、活性化剤及び塩基としては、上記A法で例示された溶媒、縮合剤、活性化剤および塩基を適宜使用することができる。

【0055】

上記本反応において、化合物 [V] の使用量は、化合物 [VI] に対して0.5～3当量、好ましくは1～2当量とすることができる。縮合剤の使用量は、化合物 [V] 又は [VI] に対して1～10当量、好ましくは1.5～4当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [V] 又は [VI] に対して1～10当量、好ましくは2～4当量とすることができる。活性化剤の使用量は、化合物 [V] 又は [VI] に対して1～10当量、好ましくは1.5～4当量とすることができる。本反応は、-20～80℃、好ましくは0～30℃で実施することができる。

【0056】

本発明の目的化合物 [I] は、上述の如くして得られる化合物の R^1 上の置換

基を、さらに目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよいが、例えば (a 法) ~ (e 法) の如く実施することができる。

【0057】**(a 法)**

R¹ 上の置換基として置換基された低級アルコキシ基を含む基を有する本発明の目的化合物 [I] は、R¹ 上の置換基として水酸基を含む基を有する本発明の化合物と、対応する置換基を有する低級アルカノールとを、適当な溶媒中、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジイソプロピルの存在下で反応させることにより得られる。

【0058】**(b 法)**

R¹ 上の置換基として低級アルキルアミノ基を含む基を有する本発明の化合物 [I] は、R¹ 上の置換基として1級もしくは2級アミノ基を含む基を有する本発明の化合物と、対応するアルキルハライドとを適当な溶媒中、塩基の存在下反応させることにより得ることができる。

【0059】**(c 法)**

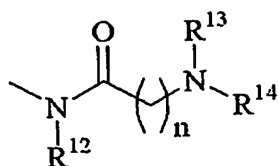
R¹ 上の置換基として低級アルカノイルアミノ基などのアシルアミノ基を含む基を有する本発明の化合物 [I] は、R¹ 上の置換基として1級もしくは2級アミノ基を含む基を有する本発明の化合物と、対応するカルボン酸もしくはチオカルボン酸化合物とを前記A法と同様に反応させることにより得られる。

【0060】**(d 法)**

R¹ 上の置換基として下式:

【0061】

【化16】



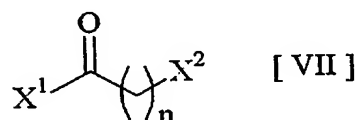
【0062】

(式中、R¹²は水素原子もしくは低級アルキル基、R¹³、R¹⁴は、互いに結合して環を形成していてもよい低級アルキル基、nは1または2の整数を表す)

で示される基を含む基を有する本発明の目的化合物 [I] は、R¹上の置換基として1級もしくは2級アミノ基を含む基を有する本発明の化合物と、一般式 [VII] :

【0063】

【化17】



【0064】

(式中、X¹及びX²はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を表す)

で示される化合物とを適当な溶媒中、塩基の存在下反応させた後、得られる生成物と、一般式 [VIII] :



(式中、記号は前記と同一意味を表す)

で示されるアミン化合物とを反応させることにより製することもできる。なお、本反応は、同一反応容器内で中間生成物を単離することなく実施することも可能である。

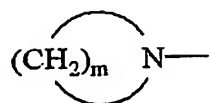
【0065】

(e法)

R¹上の置換基として下式:

【0066】

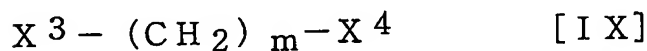
【化18】



【0067】

(式中、mは5または6の整数を表す)

で示される含窒素脂肪族複素単環式基を含む基を有する本発明の目的化合物 [I] は、R¹上の置換基としてアミノ基を含む基を有する本発明の化合物と、一般式 [IX] :



(式中、X³及びX⁴はハロゲン原子、他の記号は前記と同一意味を表す。)

で示される化合物とを適当な溶媒中、塩基の存在下反応させることにより得ることができる。

【0068】

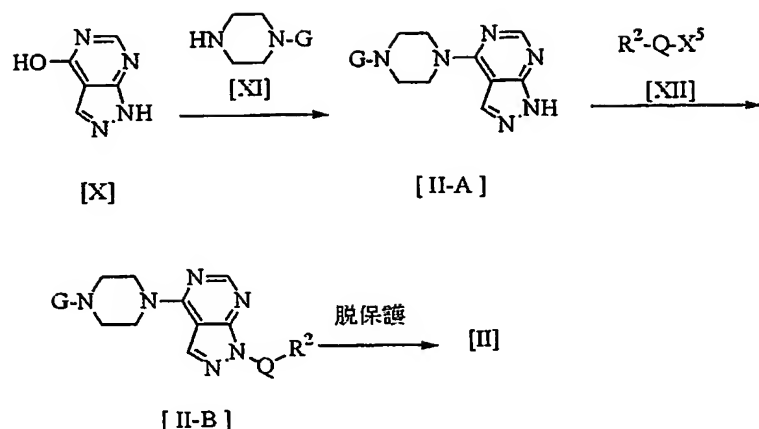
上記A～Cおよびa～e法を行うにあたり、原料化合物ないし各中間体がアミノ基などの官能基を有する場合、合成化学の常法により該官能基に適切な保護基を導入し、必要が無くなればそれらの保護基を適宜除去してもよい。

【0069】

本発明の目的化合物 [I] の合成中間体である化合物 [II] は、例えば、W O O 2 / 7 9 1 8 9号記載の方法に従い、次のようにして化合物 [X] と化合物 [XI] とを反応させて化合物 [II-A] を製し、さらに化合物 [XII] を反応させて化合物 [II-B] を製した後、常法により、当該化合物からアミノ基の保護基を除去することにより製することができる。

【0070】

【化 19】



【0071】

(式中、Gはアミノ基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

上記化合物【II-A】を製する反応は、溶媒の存在下又は非存在下、活性化剤の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、キシレン、クロロホルム等があげられる。活性化剤としては、例えば、ヘキサメチルジシラザン、N，O-ビストリメチルシリルアセトアミド、クロロトリメチルシラン等があげられる。添加剤としては、例えば、硫酸アンモニウム、クロロトリメチルシラン、トリエチルアミン塩酸塩、ピリジン塩酸塩、トリエチルアミン等があげられる。

【0072】

上記化合物【II-B】は、一般式【XII】：



(式中、X⁵は水酸基もしくは脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される低級アルカノールもしくは脱離基を有する低級アルキルとを脱水剤もしくは塩基の存在下で反応させることにより製することができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1，2-ジクロロエタン、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメ

チルアセトアミド、1-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン等があげられる。X¹が水酸基の場合、脱水剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエステルおよび3置換ホスフィンまたはホスホランの組み合わせ等、また、X⁵が脱離基、例えば、ハロゲン基、低級アルキルスルホニルオキシ基もしくはアリアルスルホニルオキシ基等の場合、塩基としては、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属、水素化アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、アルカリ金属低級アルコキシド、もしくはリチウムジイソプロピルアミド (LDA) 等があげられる。

【0073】

更に、上記化合物 [II-B] において、アミノ基の保護基 G としては、例えば、ベンジル基、低級アルコキシカルボニル基等があげられ、これら保護基は慣用の方法により除去することができる。

【0074】

本発明における中間体化合物 [V] は、例えば、化合物 [II] と一般式 [XIII] :



(R¹⁵は保護もしくはエステル化されたカルボキシル基で置換されたフェニル基を表す。)

で示される化合物又はその反応性誘導体 (例えば、酸クロリドの如き対応酸ハライド等) とを反応させ、生成物から常法に従って保護基もしくはエステル残基を除去することにより得ることができる。

【0075】

本発明の目的化合物 [I]、およびその合成中間体 [III] 又は [IV] は、上述の如くして得られる化合物の R¹ 上の置換基および/または R² 上の置換基を、目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよく、例えば、O-アルキル化反応、還元的アミノ化反応等を適用することにより製することができる。

【0076】

上述の [A法] ~ [C法] および [a] ~ [e] 法等の如くして得られる本発明の目的化合物 [I] は、所望により、薬理的に許容しうる塩に変換することもできる。薬理的に許容しうる塩への変換は、当業者に公知の方法に従って行なえばよい。

【0077】

なお、本発明において、低級アルキルまたは低級アルコキシとしては、炭素数 1~6 の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数 1~4 のものが挙げられる。また、低級アルカノイルとしては、炭素数 2~7、とりわけ炭素数 2~5 の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、シクロ低級アルキルとしては、炭素数 3~8、とりわけ炭素数 3~6 のものが挙げられる。低級アルケニルとしては、炭素数 2~8、とりわけ炭素数 2~4 のものが挙げられる。低級アルキレンとしては、炭素数 1~8、とりわけ炭素数 1~6 の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。さらに、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。低級アルケノイルとしては、炭素数 3~8 の直鎖または分岐鎖アルケノイル基、とりわけ炭素数 3~6 の直鎖または分岐鎖アルケノイル基があげられる。ヘテロアリアルとしては、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる少なくとも 1 個の異項原子を含有する炭素数 5~14 員のヘテロアリアルがあげられ、とりわけ、少なくとも 1 個の窒素原子を異項原子として含有する 5~10 員の単環式もしくは二環式アリアルがあげられる。

【0078】

【実施例】

上記例示の各方法で合成される本発明の目的化合物の具体例（実施例）を下記に示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

【0079】

実施例 1

4-[N-(シクロプロピルカルボニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル（参考例 11 で得られる化合物）106 mg のエタノール 3 mL 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 21 μ L を加え、室温で終夜撹拌する。反応液に 2 規定塩酸 42 μ L を加えた後、濃縮して、粗生成カル

ボン酸化合物を得る。該化合物に塩化メチレン 2 mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン 2 塩酸塩 (WO 02/79189 記載の化合物) 105 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 51.7 mg、トリエチルアミン 124.5 μ L、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 73.4 mg を順次加え、室温で 19 時間攪拌する。反応液をクロロホルム 5 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加えて攪拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物を NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Chromatorex NH シリカゲル; 富士シリシアケミカル製、溶媒; 酢酸エチル/クロロホルム = 1:0 ~ 0:1) で精製することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[N-(シクロプロピルカルボニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン (127 mg、収率 84%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 597 $[M+H]^+$ 。

【0080】

実施例 2

トランス-4-(1-ピロリジニル)シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 (参考例 87 (2) で得られる化合物) 26 mg に塩化メチレン 3.5 mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン 2 塩酸塩 30 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの 0.5 M N,N-ジメチルホルムアミド溶液 219 μ L、トリエチルアミン 35.6 μ L、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン (PS-Carbodiimide 0.94 mmol/g; アルゴノートテクノロジー製) 310.4 mg を順次加え、並列反応装置 (Quest 210; アルゴノートテクノロジー製) を用いて室温で 24 時間攪拌する。反応液にマクロポーラストリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカルボネート (MP-Carbonate 3.04 mmol/g; アルゴノートテクノロジー製) 120 mg を加えて室温で 3 時間攪拌する。反応液から液層を分離した後、樹

脂残渣をクロロホルム、メタノールで順次洗浄後、洗浄液を先の反応液とあわせて遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗生成物は高速液体クロマトグラフィー (X Terra PrepMS C18 カラム; ウォーターズ製、溶媒; 10 mM 炭酸アンモニウム/メタノール = 1 : 1 ~ 5 : 95) で精製することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[トランス-4-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジーン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (27 mg、収率 71%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 518 [M+H]⁺

IR (Nujol) cm^{-1} ; 1634、1596、1555、1459。

【0081】

実施例 3

4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]安息香酸・塩酸塩 (参考例 78 (2) で得られる化合物) 66 mg に塩化メチレン 2 mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジーン-1-イル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン 2 塩酸塩 100 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 49.3 mg、トリエチルアミン 118.6 μL 、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩 70 mg を順次加え、室温で 17 時間攪拌する。反応液をクロロホルム 5 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加えて攪拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物を NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/クロロホルム = 1 : 0 ~ 0 : 1) で精製することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ベンゾイル]ピペラジーン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (103 mg、収率 69%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 530 [M+H]⁺。

【0082】

実施例 4

(1) 1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジーン-1-イル-1H-ピラ

ゾロ [3, 4-d] ピリミジン 2 塩酸塩 2 g、トリエチルアミン 2. 18 mL の塩化メチレン 20 mL 懸濁液に、氷冷下テレフタル酸モノメチルクロリド 970 mg の塩化メチレン 10 mL 溶液を滴下し、室温で 1 日攪拌する。反応液に水を加えて 30 分攪拌、静置後、塩化メチレン層を分離し、水層をクロロホルムで抽出して先の塩化メチレン層に合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮する。得られる粗生成物はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (バイオタージ Flash 40M、酢酸エチル/ヘキサン=1:1) で精製することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-(メトキシカルボニル)ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン (2. 4 g、収率 98%) をアモルファス固体として得る。MS (APCI) m/z ; 501 (M+H)⁺。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 2. 4 g のエタノール/テトラヒドロフラン (1:1、25 mL) の懸濁液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液 10 mL を滴下し、室温で 19 時間攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈し、10% クエン酸水溶液で中和した後、クロロホルムで 2 回抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮する。得られる粗生成カルボン酸化合物 50 mg、N, N-ジエチルエチレンジアミン 35. 8 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの 0. 5M N, N-ジメチルホルムアミド溶液 308 μ L、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン (PS-Carbodiimide 0. 94 mmol/g) 328 mg を順次加え、並列反応装置 (Quest 210) を用い、室温で 24 時間攪拌する。反応液にマクロポーラストリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカーボネート (MP-Carbonate 3. 04 mmol/g) 120 mg を加えて室温で 1 時間攪拌後、液層を分離し、樹脂残渣をクロロホルム、メタノールで順次洗浄後、洗浄液を上記反応液とあわせて濃縮する。得られる粗生成物を高速液体クロマトグラフィー (XTerra PrepMS C18 カラム、溶媒; 10 mM 炭酸アンモニウム/メタノール=80:20~5:95) で精製することにより 1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[2-(ジエチルアミノ)エチルカルバモイル]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ [

3, 4-d] ピリミジン (15.6 mg、収率 19%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 585 [M+H]⁺。

(3) 上記 (1) で得られる化合物をエタノール 1 mL に溶解し、2 規定塩酸 16 μ L 加えた後、溶媒を留去し、残渣を水に溶解後、凍結乾燥することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[2-(ジエチルアミノ)エチルカルバモイル]ベンゾイル]ピペラジーン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン・塩酸塩をアモルファス粉末として得る。

MS (APCI) m/z ; 585 [M+H]⁺。

【0083】

実施例 5

(1) 参考例 1 (3) で得られる化合物を実施例 1 と同様に処理することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[N-[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンゾイル]ピペラジーン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジンをアモルファス固体として得る。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 131 mg とフマル酸 24.2 mg との混合物を水に溶解した後、凍結乾燥することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[N-[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンゾイル]ピペラジーン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン・フマル酸塩を粉末として得る。

MS (APCI) m/z ; 628 [M+H]⁺。

【0084】

実施例 6

4-[N-[(2-メトキシエトキシ)カルボニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンズアルデヒド (参考例 97 で得られる化合物) 90 mg にテトラヒドロフラン 1.5 mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-(1-ピペラジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン・2 塩酸塩 100 mg、トリエチルアミン 90 μ L、酢酸 73 μ L、マクロポーラストリエチ

ルアンモニウムメチルポリスチレンシアノボロヒドリド (MP-Cyanoborohydride 2.04 mmol/g; アルゴノートテクノロジー製) を順次加え、並列反応装置 (MiniBlock; メトラートレド製) を用いて、室温で 18 時間振とうする。反応液を分離し、樹脂残渣をテトラヒドロフランで 3 回洗浄し、該洗浄液と前記反応液とを合わせて濃縮する。得られる粗生成物を NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/クロロホルム = 1:0 ~ 0:1) で精製することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[N-(2-メトキシエトキシ)カルボニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンジル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (159 mg、収率 38%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z; 617 [M+H]⁺。

【0085】

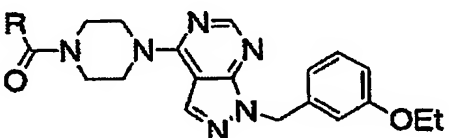
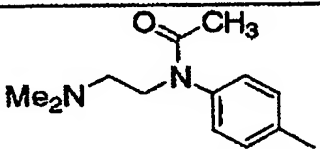
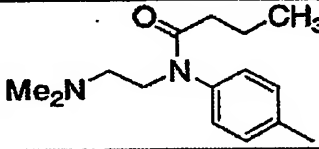
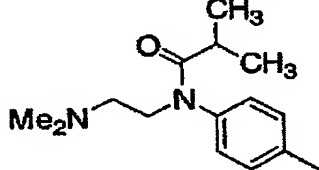
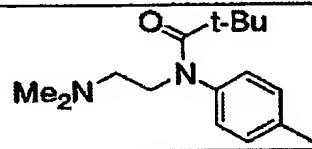
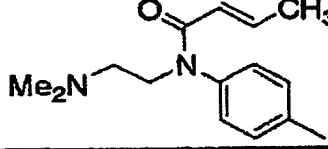
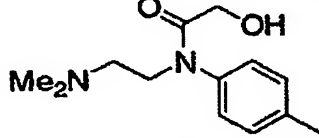
実施例 7 ~ 83

対応原料化合物を実施例 1、或いは実施例 1 及び実施例 4 (2) と同様に処理することにより、下記第 1 表記載の化合物を得る。

【0086】

【表 1】

第 1 表 (その 1)

		
実施例番号	R	物理恒数等
7*		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] ⁺
8*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] ⁺
9*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] ⁺
10*		アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H] ⁺
11*		アモルファス固体 MS(APCI)597[M+H] ⁺
12*		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H] ⁺

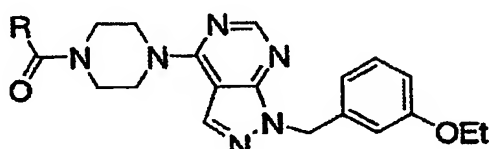
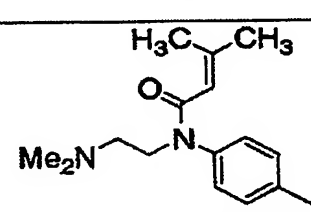
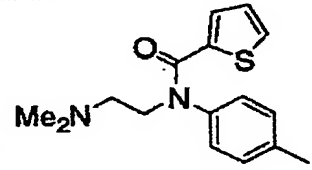
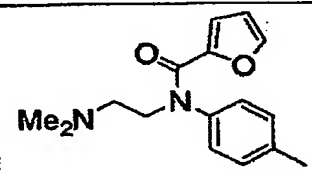
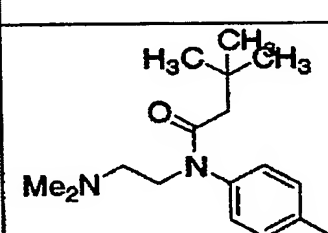
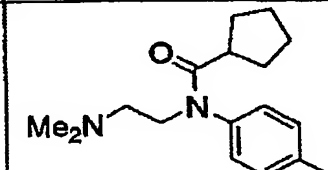
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、t-Bu: tert-ブチル基

【0087】

【表 2】

第 1 表 (その 2)

		
実施例番号	R	物理恒数等
13*		アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H] ⁺
14		アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H] ⁺
15		アモルファス固体 MS(APCI)623[M+H] ⁺
16*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] ⁺
17*		アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H] ⁺

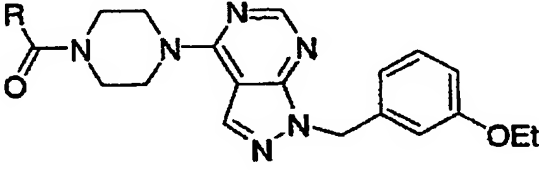
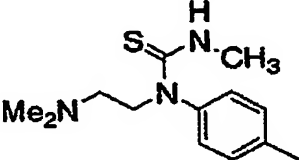
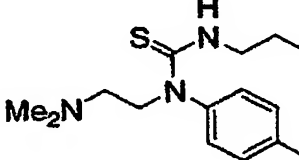
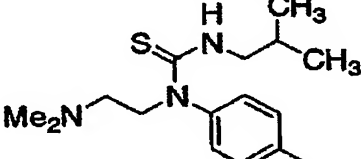
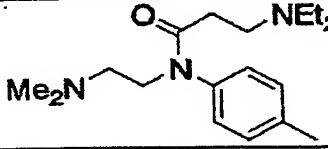
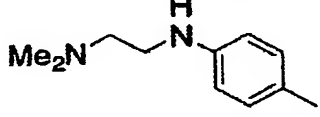
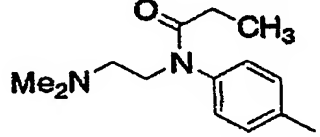
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0088】

【表 3】

第 1 表 (その 3)

		
実施例番号	R	物理恒数等
18*		アモルファス固体 MS(APCI)602[M+H] ⁺
19*		アモルファス固体 MS(APCI)644[M+H] ⁺
20*		アモルファス固体 MS(APCI)644[M+H] ⁺
21		アモルファス固体 MS(APCI)656[M+H] ⁺
22		アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H] ⁺
23		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] ⁺

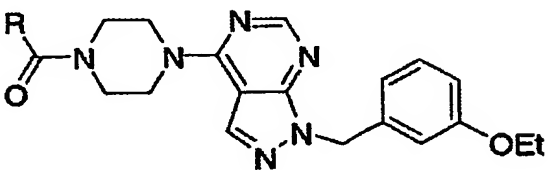
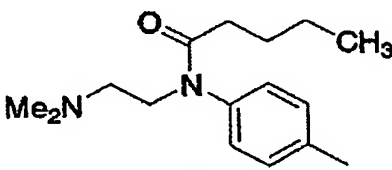
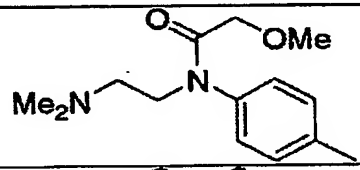
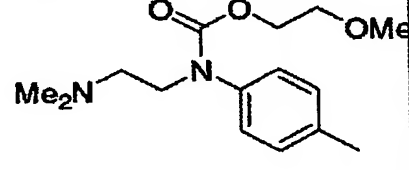
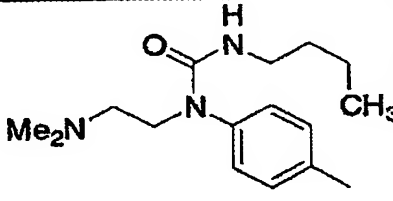
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0089】

【表 4】

第 1 表 (その 4)

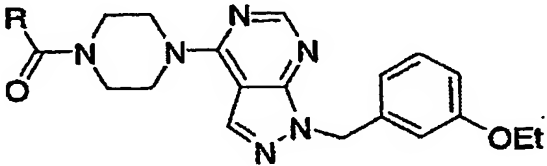
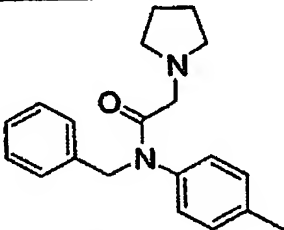
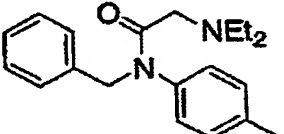
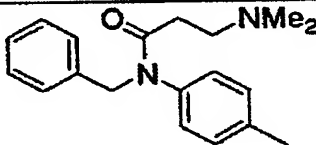
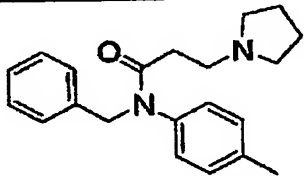
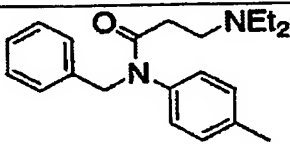
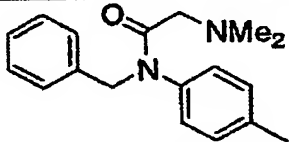
		
実施例番号	R	物理恒数等
24		アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H] ⁺
25		アモルファス固体 MS(APCI)601[M+H] ⁺
26		アモルファス固体 MS(APCI)631[M+H] ⁺
27		アモルファス固体 MS(APCI)628[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基

【0090】

【表 5】

第 1 表 (その 5)

		
実施例番号	R	物理恒数等
28*		アモルファス固体 MS(APCI)659[M+H] ⁺
29*		アモルファス固体 MS(APCI)661[M+H] ⁺
30*		アモルファス固体 MS(APCI)647[M+H] ⁺
31*		アモルファス固体 MS(APCI)673[M+H] ⁺
32*		アモルファス固体 MS(APCI)675[M+H] ⁺
33*		アモルファス固体 MS(APCI)633[M+H] ⁺

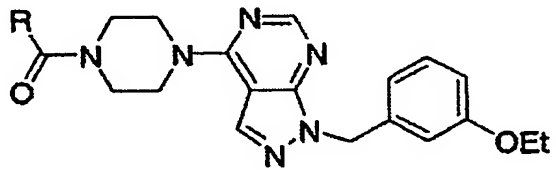
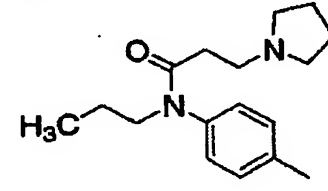
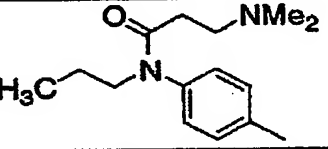
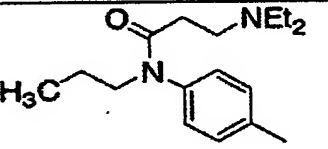
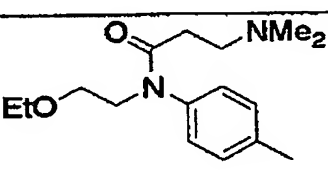
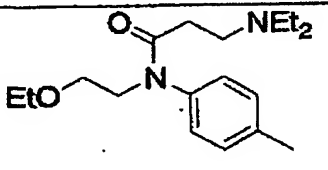
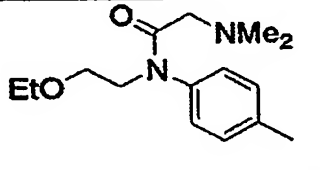
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0091】

【表 6】

第 1 表 (その 6)

		
実施例番号	R	物理恒数等
34*		アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H] ⁺
35*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] ⁺
36*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] ⁺
37		アモルファス固体 MS(APCI)629[M+H] ⁺
38		アモルファス固体 MS(APCI)657[M+H] ⁺
39		アモルファス固体 MS(APCI)615[M+H] ⁺

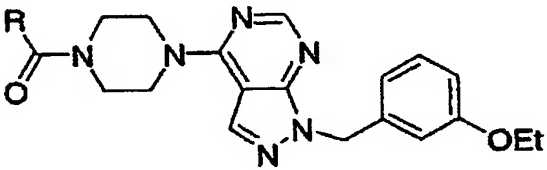
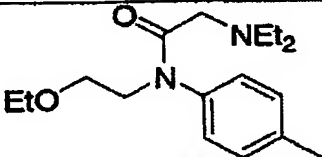
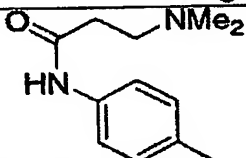
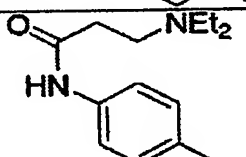
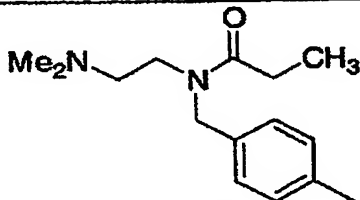
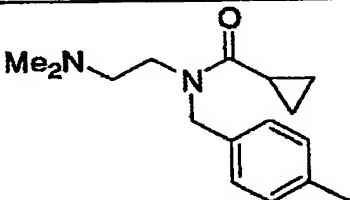
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0092】

【表 7】

第 1 表 (その 7)

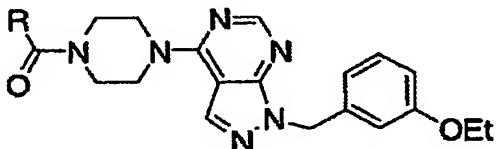
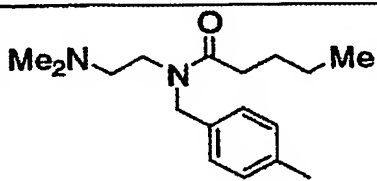
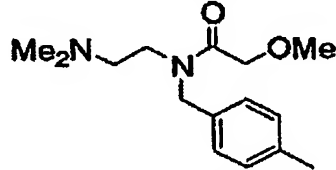
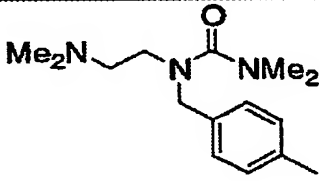
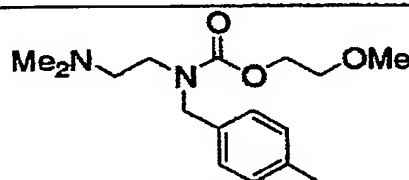
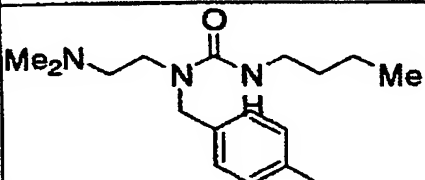
		
実施例番号	R	物理恒数等
40		アモルファス固体 MS(APCI)643[M+H] ⁺
41		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] ⁺
42		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] ⁺
43		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] ⁺
44		アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H] ⁺

Me : メチル基、Et : エチル基

【0093】

【表 8】

第 1 表 (その 8)

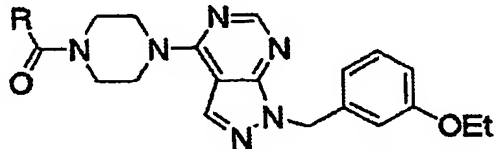
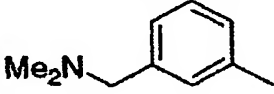
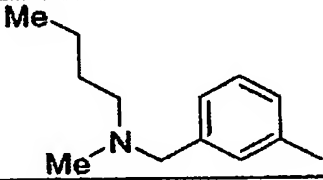
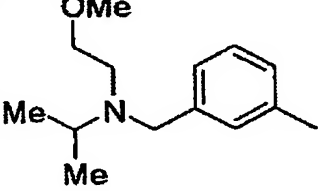
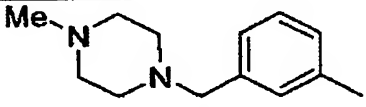
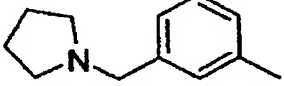
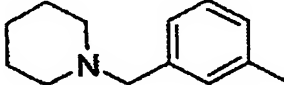
		
実施例番号	R	物理恒数等
45		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] ⁺
46		アモルファス固体 MS(APCI)615[M+H] ⁺
47		アモルファス固体 MS(APCI)614[M+H] ⁺
48		アモルファス固体 MS(APCI)645[M+H] ⁺
49		アモルファス固体 MS(APCI)642[M+H] ⁺

Me : メチル基、Et : エチル基

【0094】

【表 9】

第 1 表 (その 9)

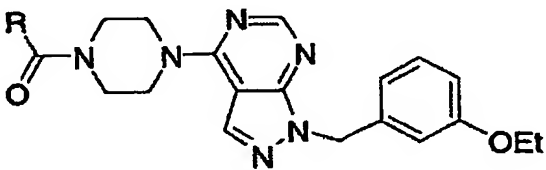
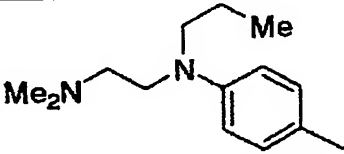
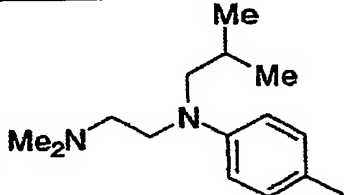
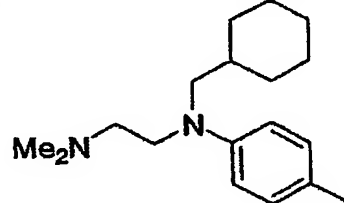
		
実施例番号	R	物理恒数等
50		アモルファス固体 MS(APCI)500[M+H] ⁺
51		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] ⁺
52		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] ⁺
53		アモルファス固体 MS(APCI)555[M+H] ⁺
54		アモルファス固体 MS(APCI)526[M+H] ⁺
55		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] ⁺

Me : メチル基、Et : エチル基

【0095】

【表 10】

第 1 表 (その 10)

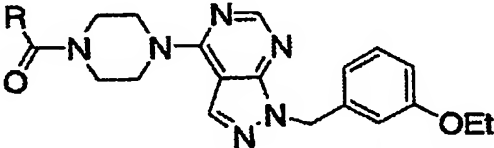
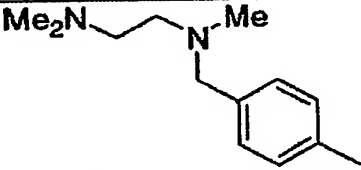
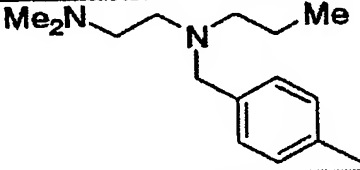
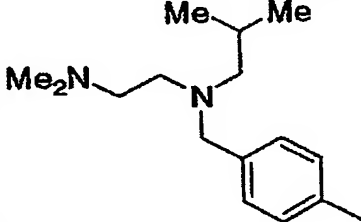
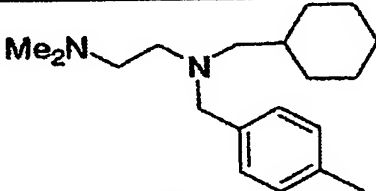
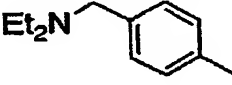
		
実施例番号	R	物理恒数等
56		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] ⁺
57		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] ⁺
58		アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基

【0096】

【表 11】

第 1 表 (その 11)

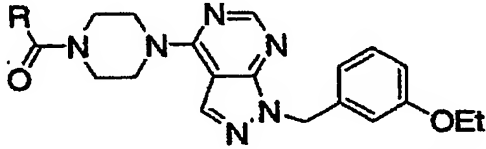


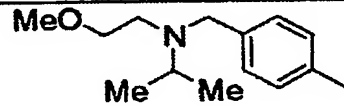

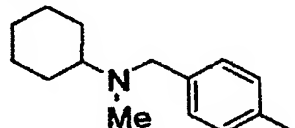
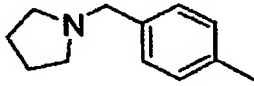
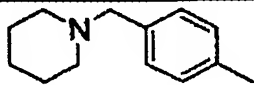
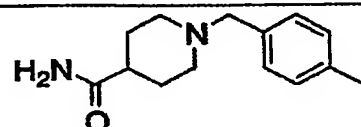
		
実施例番号	R	物理恒数等
59		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] ⁺
60		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] ⁺
61		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] ⁺
62		アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H] ⁺
63		アモルファス固体 MS(APCI)528[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基

【0097】

【表 12】

第 1 表 (その 12)

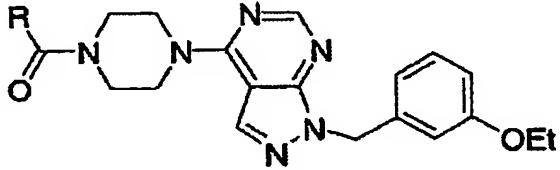
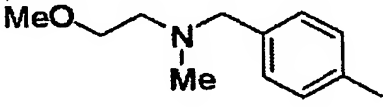
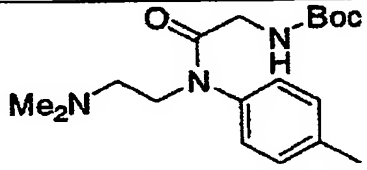
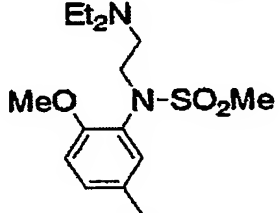
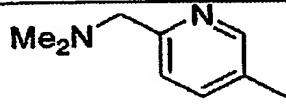
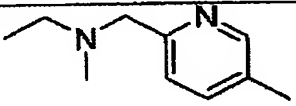
		
実施例番号	R	物理恒数等
64		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] ⁺
65		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] ⁺
66		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] ⁺
67		アモルファス固体 MS(APCI)590[M+H] ⁺
68		アモルファス固体 MS(APCI)568[M+H] ⁺
69		アモルファス固体 MS(APCI)526[M+H] ⁺
70		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] ⁺
71		アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H] ⁺

Me : メチル基、Et : エチル基

【0098】

【表13】

第1表 (その13)

		
実施例番号	R	物理恒数等
72		アモルファス固体 MS(APCI)544[M+H] ⁺
73		アモルファス固体 MS(APCI)686[M+H] ⁺
74		アモルファス固体 MS(APCI) 665[M+H] ⁺
75		アモルファス固体 MS(APCI)501[M+H] ⁺
76*		アモルファス固体 MS(APCI)515[M+H] ⁺

*: 塩酸塩

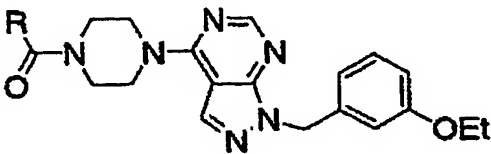
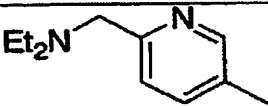

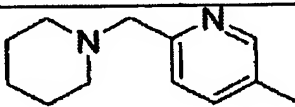

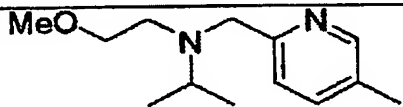
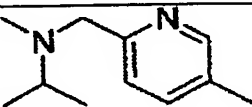

Me: メチル基、Et: エチル基

Boc: tert-ブトキシカルボニル基

【0099】

【表 14】

第 1 表 (その 14)

		
実施例番号	R	物理恒数等
77*		アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H] ⁺
78*		アモルファス固体 MS(APCI)527[M+H] ⁺
79*		アモルファス固体 MS(APCI)541[M+H] ⁺
80*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] ⁺
81*		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] ⁺
82*		アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H] ⁺
83*		アモルファス固体 MS(APCI)575[M+H] ⁺

*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0100】

実施例 84 ~ 92

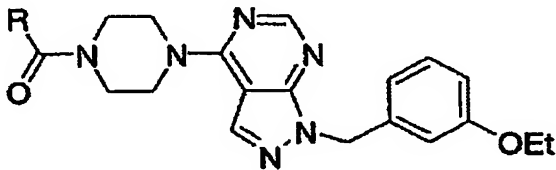
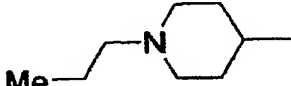
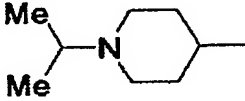
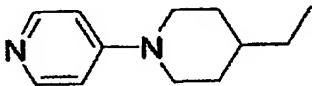

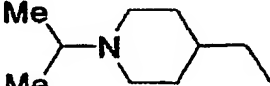
対応原料化合物を実施例 2 と同様に処理することにより、下記第 2 表記載の化

合物を得る。

【0101】

【表15】

第2表 (その1)

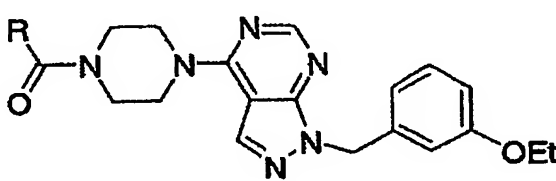
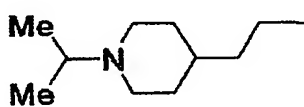
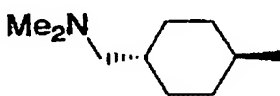

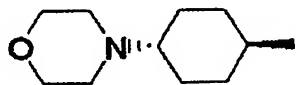
		
実施例番号	R	物理恒数等
84		アモルファス固体 MS(APCI)492[M+H] ⁺
85		アモルファス固体 MS(APCI)492[M+H] ⁺
86		アモルファス固体 MS(APCI)541[M+H] ⁺
87		アモルファス固体 MS(APCI)452[M+H] ⁺
88		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] ⁺

Me : メチル基、 Et : エチル基

【0102】

【表 16】

第2表 (その2)

		
実施例番号	R	物理恒数等
89		アモルファス固体 MS(APCI)520[M+H] ⁺
90		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] ⁺
91		アモルファス固体 MS(APCI)492[M+H] ⁺
92		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] ⁺

Me : メチル基、Et : エチル基

【0103】

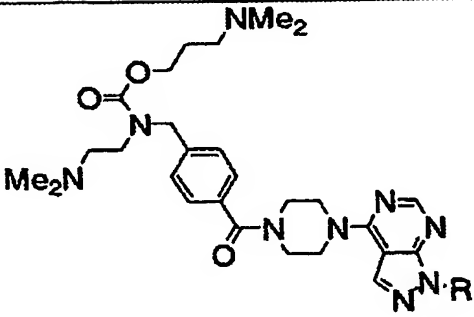
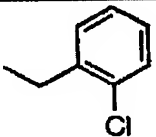
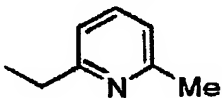
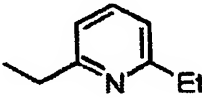
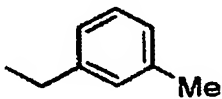
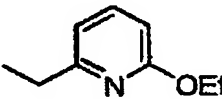
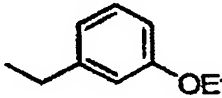
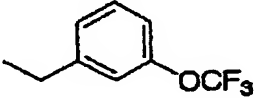
実施例 93 ~ 129

対応原料化合物を実施例 3、或いは実施例 3 及び実施例 5 (2) と同様に処理することにより、下記第 3 表記載の化合物を得る。

【0104】

【表 17】

第3表 (その1)

		
実施例番号	R	物理恒数等
93*		アモルファス固体 MS(APCI)662[M+H] ⁺
94*		アモルファス固体 MS(APCI)643[M+H] ⁺
95*		アモルファス固体 MS(APCI)657[M+H] ⁺
96*		アモルファス固体 MS(APCI)642[M+H] ⁺
97*		アモルファス固体 MS(APCI)673[M+H] ⁺
98*		アモルファス固体 MS(APCI)672[M+H] ⁺
99*		アモルファス固体 MS(APCI)712[M+H] ⁺

*: フマル酸塩

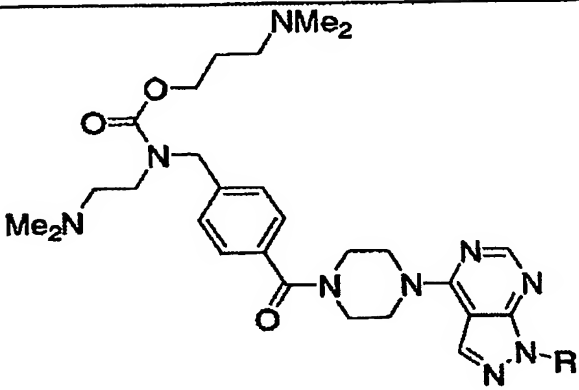
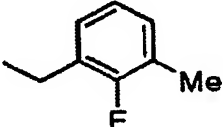
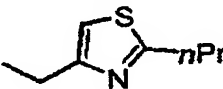
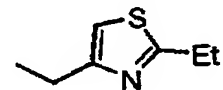
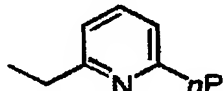
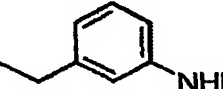
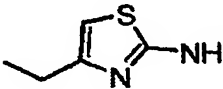
Me: メチル基、

Et: エチル基

【0105】

【表 18】

第3表 (その2)

		
実施例番号	R	物理恒数等
100*		アモルファス固体 MS(APCI)660[M+H] ⁺
101*		アモルファス固体 MS(APCI)677[M+H] ⁺
102*		アモルファス固体 MS(APCI)663[M+H] ⁺
103*		アモルファス固体 MS(APCI)671[M+H] ⁺
104*		アモルファス固体 MS(APCI)671[M+H] ⁺
105*		アモルファス固体 MS(APCI)678[M+H] ⁺

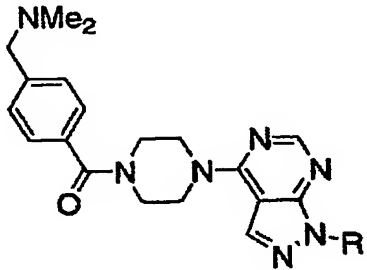
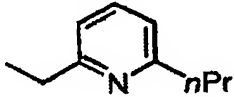
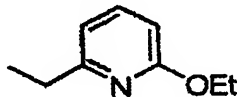
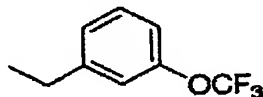
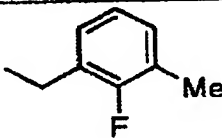
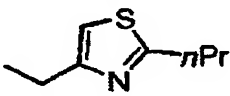
*: フマル酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、nPr: n-プロピル基

【0106】

【表 19】

第 3 表 (その 3)

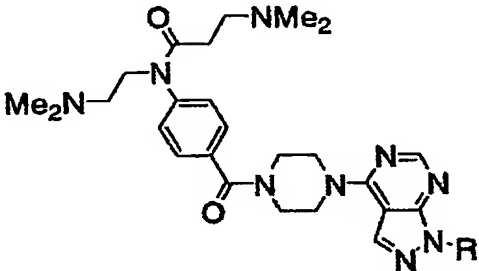
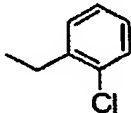
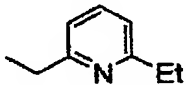
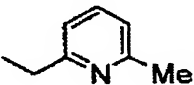
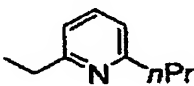
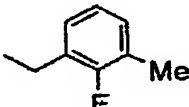
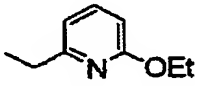
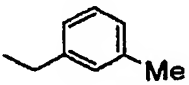
		
実施例番号	R	物理恒数等
106		アモルファス固体 MS(APCI)499[M+H] ⁺
107		アモルファス固体 MS(APCI)501[M+H] ⁺
108		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] ⁺
109		アモルファス固体 MS(APCI)488[M+H] ⁺
110		アモルファス固体 MS(APCI)505[M+H] ⁺

Me : メチル基、Et : エチル基、nPr : n-プロピル基

【0107】

【表 20】

第3表 (その4)

		
実施例番号	R	物理恒数等
111*		アモルファス固体 MS(APCI)618[M+H] ⁺
112*		アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H] ⁺
113*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] ⁺
114*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] ⁺
115*		アモルファス固体 MS(APCI)616[M+H] ⁺
116*		アモルファス固体 MS(APCI)629[M+H] ⁺
117*		アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H] ⁺

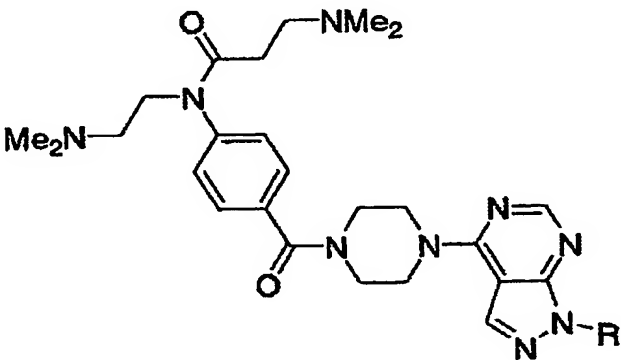
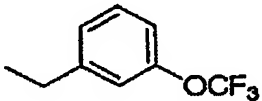
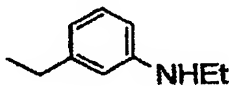
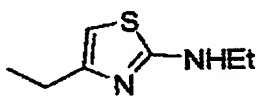
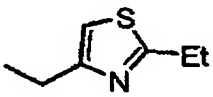
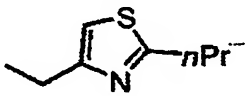
*: フマル酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、nPr: n-プロピル基

【0108】

【表 21】

第3表 (その5)

		
実施例番号	R	物理恒数等
118*		アモルファス固体 MS(APCI)668[M+H] ⁺
119*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] ⁺
120*		アモルファス固体 MS(APCI)634[M+H] ⁺
121*		アモルファス固体 MS(APCI)619[M+H] ⁺
122*		アモルファス固体 MS(APCI)633[M+H] ⁺

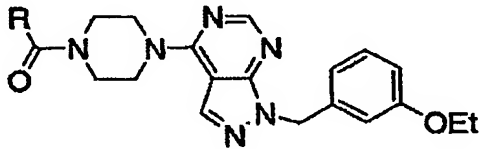
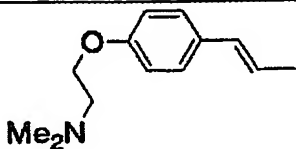
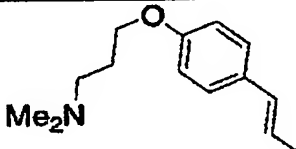
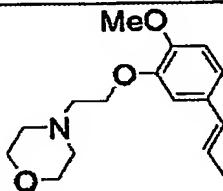
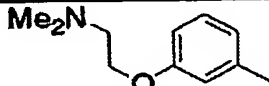
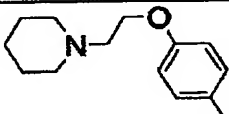
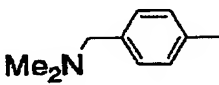
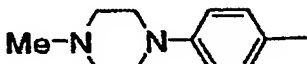
*: フマル酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、nPr: n-プロピル基

【0109】

【表 22】

第3表 (その6)

		
実施例番号	R	物理恒数等
123		アモルファス固体 MS(APCI) 556[M+H] ⁺
124		アモルファス固体 MS(APCI) 570[M+H] ⁺
125		アモルファス固体 MS(APCI) 628[M+H] ⁺
126		アモルファス固体 MS(APCI) 530[M+H] ⁺
127		アモルファス固体 MS(APCI) 570[M+H] ⁺
128		アモルファス固体 MS(APCI) 500[M+H] ⁺
129		アモルファス固体 MS(APCI) 541[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基

【0110】

実施例 130~133

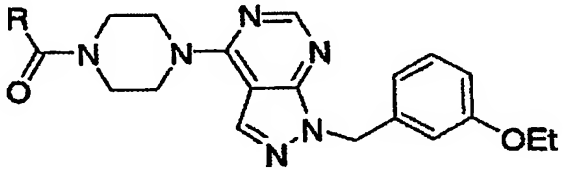
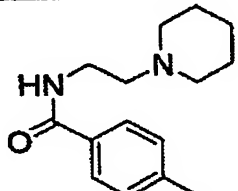
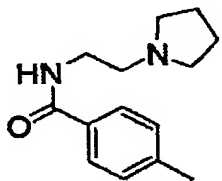
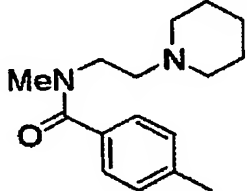
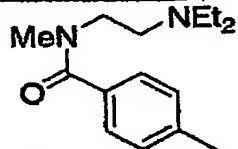
対応原料化合物を実施例 4 及び実施例 5 (2) と同様に処理することにより、

下記第 4 表記載の化合物を得る。

【0111】

【表 23】

第 4 表

		
実施例番号	R	物理恒数等
130*		アモルファス固体 MS(APCI)597[M+H] ⁺
131*		アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H] ⁺
132*		アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H] ⁺
133*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] ⁺

*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0112】

実施例 134～139

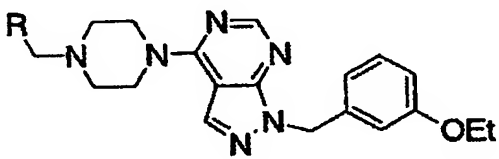
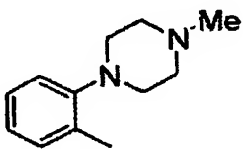
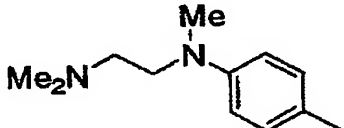
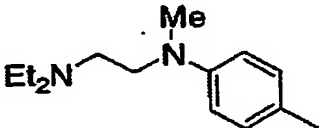
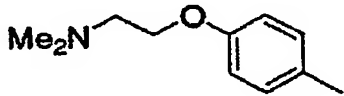
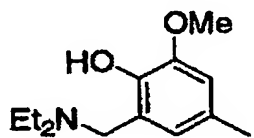
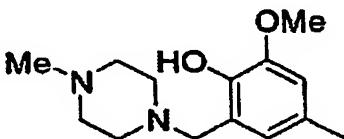
対応原料化合物を実施例 6 と同様に処理することにより、下記第 5 表記載の化

合物を得る。

【0113】

【表 24】

第5表

		
実施例番号	R	物理恒数等
134		アモルファス固体 MS(APCI)527[M+H] ⁺
135		アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H] ⁺
136		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] ⁺
137		アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H] ⁺
138		アモルファス固体 MS(APCI)560[M+H] ⁺
139		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H] ⁺

Me : メチル基、Et : エチル基

【 0 1 1 4 】

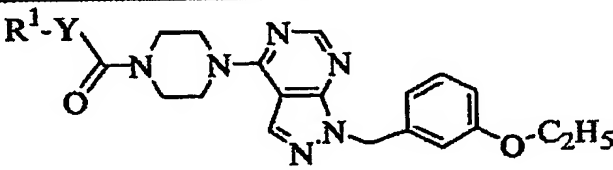
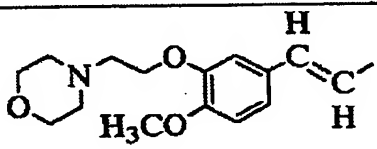
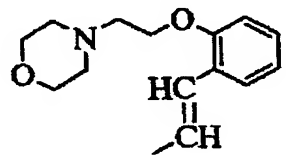
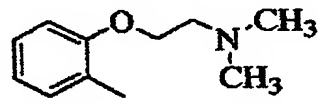
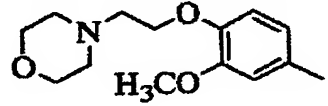
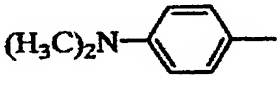
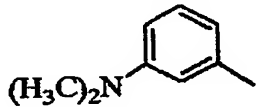
実施例 1 4 0 ~ 1 8 1

対応原料化合物を前記実施例 1 ~ 6 のいずれかと同様に処理することにより、
下記第 6 表記載の化合物を得る。

【 0 1 1 5 】

【表 25】

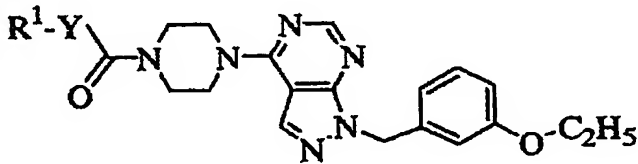
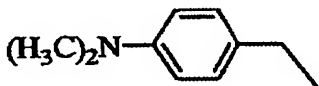
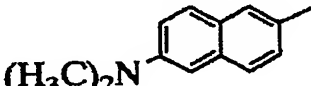
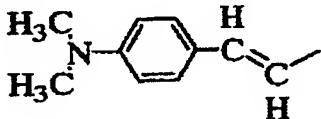
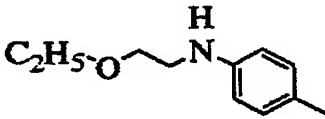
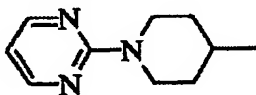
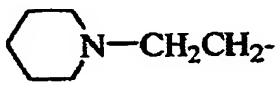
第6表 (その1)

		
実施例番号	R¹-Y-	物性値等
140		アモルファス固体 MS(APCI)628[M+H]⁺
141		アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H]⁺
142		アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H]⁺
143		アモルファス固体 MS(APCI)602[M+H]⁺
144		アモルファス固体 MS(APCI)486[M+H]⁺
145		アモルファス固体 MS(APCI)486[M+H]⁺

【0116】

【表 26】

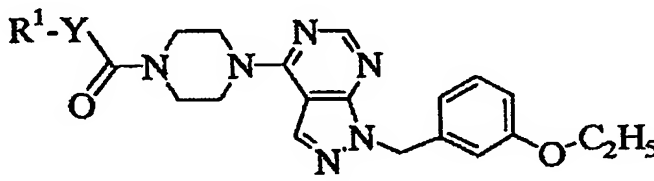
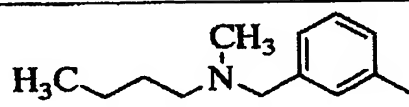

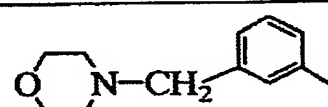
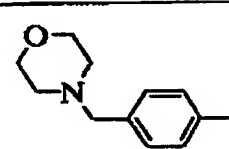
第 6 表 (その 2)

		
実施例番号	R ¹ -Y-	物性値等
146		アモルファス固体 MS(APCI)500[M+H]⁺
147		アモルファス固体 MS(APCI)536[M+H]⁺
148		アモルファス固体 MS(APCI)512[M+H]⁺
149		アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H]⁺
150		アモルファス固体 MS(APCI)528[M+H]⁺
151		無色液体 MS(APCI)478[M+H]⁺

【0117】

【表 27】

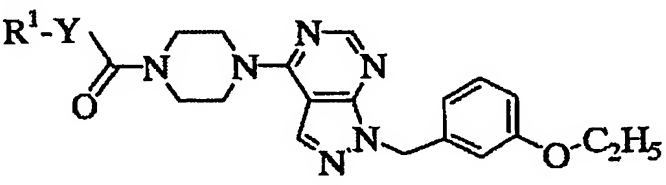
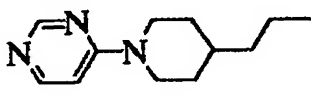
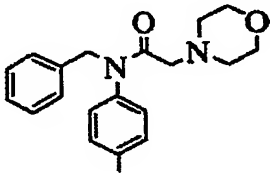
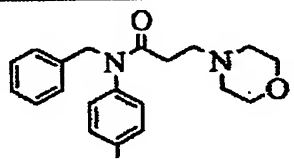
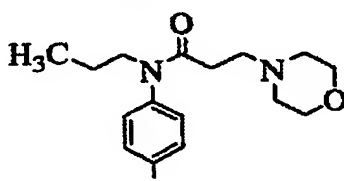
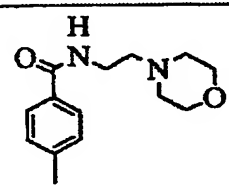
第 6 表 (その 3)

		
実施例番号	R¹-Y-	物性値等
152		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H]⁺
153		アモルファス固体 MS(APCI)544[M+H]⁺
154		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H]⁺
155		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H]⁺

【0118】

【表 28】

第 6 表 (その 4)

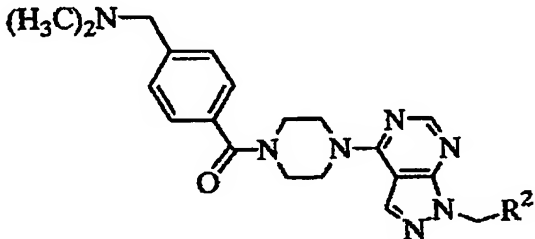
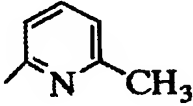
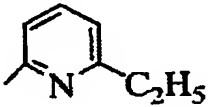
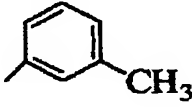
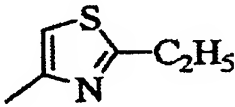
		
実施例番号	R ¹ -Y-	物性値等
156		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] ⁺
157		無色液体 MS(APCI)675[M+H] ⁺
158		アモルファス固体 MS(APCI)689[M+H] ⁺
159		無色液体 MS(APCI)641[M+H] ⁺
160*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] ⁺

*: 塩酸塩

【0119】

【表 29】

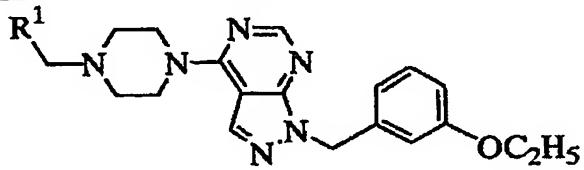
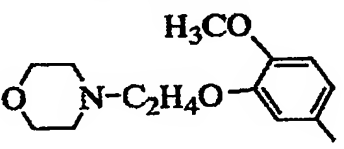
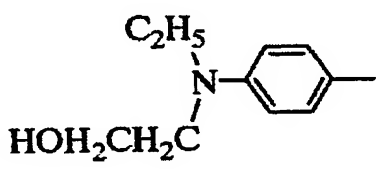
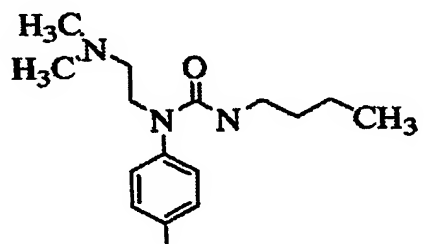
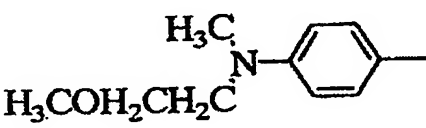
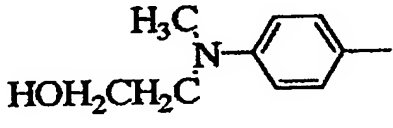
第6表 (その5)

		
実施例番号	R ²	物性値等
161		アモルファス固体 MS(APCI)471[M+H] ⁺
162		アモルファス固体 MS(APCI)485[M+H] ⁺
163		アモルファス固体 MS(APCI)470[M+H] ⁺
164		アモルファス固体 MS(APCI)491[M+H] ⁺

【0120】

【表 30】

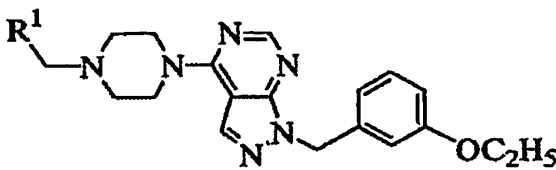
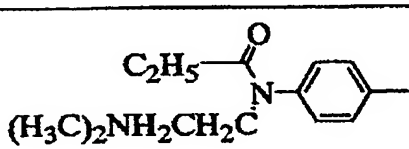
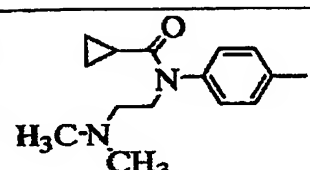
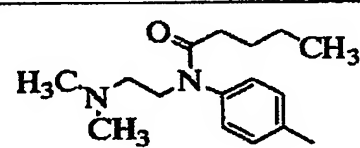
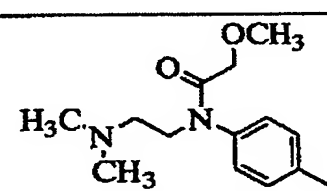
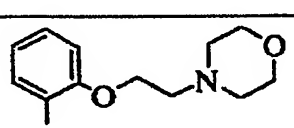
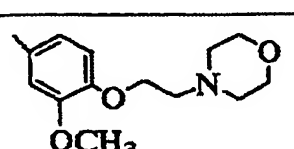
第 6 表 (その 6)

		
実施例番号	R ¹	物性値等
165		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H] ⁺
166		アモルファス固体 MS(APCI)516[M+H] ⁺
167		アモルファス固体 MS(APCI)614[M+H] ⁺
168		アモルファス固体 MS(APCI)516[M+H] ⁺
169		アモルファス固体 MS(APCI)502[M+H] ⁺

【0121】

【表 31】

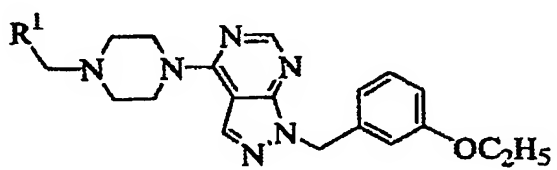
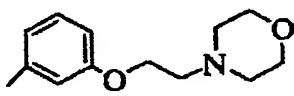
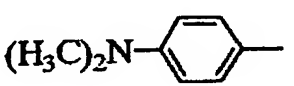
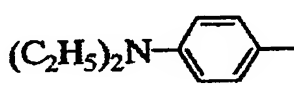
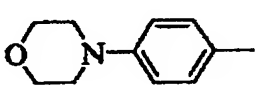
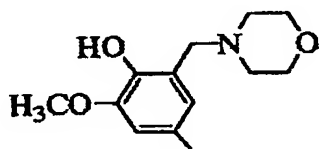
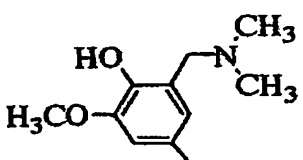
第 6 表 (その 7)

		
実施例番号	R ¹	物性値等
170		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] ⁺
171		アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H] ⁺
172		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] ⁺
173		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H] ⁺
174		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] ⁺
175		アモルファス固体 MS(APCI)588[M+H] ⁺

【0122】

【表 3 2】

第 6 表 (その 8)

		
実施例番号	R¹	物性値等
176		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H]⁺
177		アモルファス固体 MS(APCI)472[M+H]⁺
178		アモルファス固体 MS(APCI)500[M+H]⁺
179		アモルファス固体 MS(APCI)514[M+H]⁺
180		アモルファス固体 MS(APCI)574[M+H]⁺
181		アモルファス固体 MS(APCI)532[M+H]⁺

【0123】

実施例 182 ~ 341

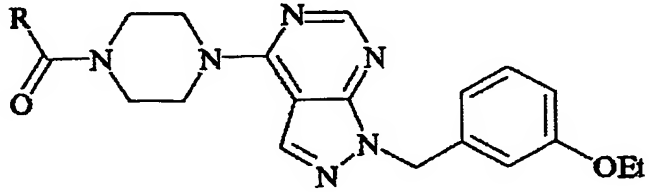
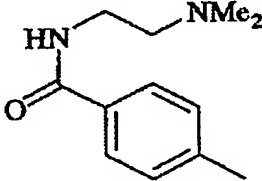
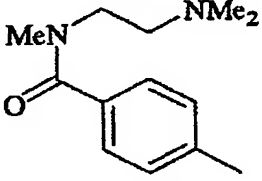
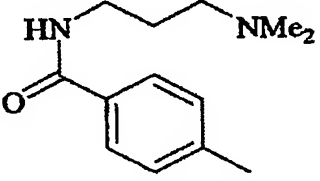
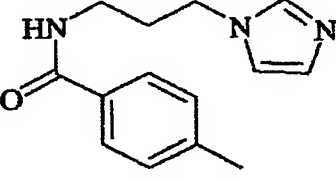
対応原料化合物を実施例 1、或いは実施例 1 及び実施例 4 (3) と同様に処理

することにより、下記第 7 表記載の化合物を得る。

【0124】

【表 33】

第 7 表 (その 1)

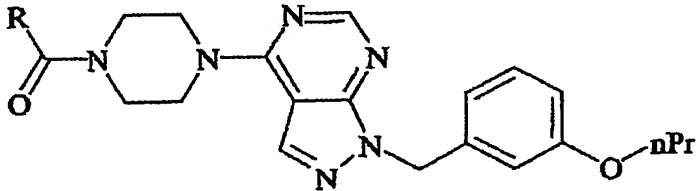
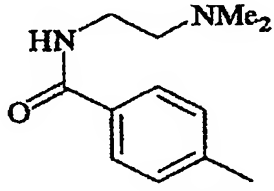
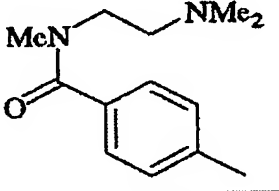
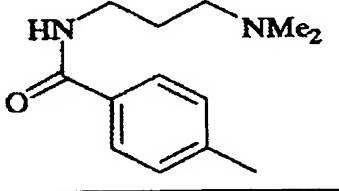
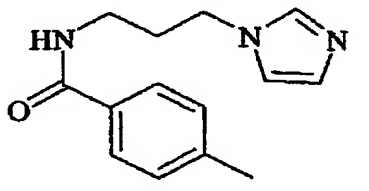
		
実施例番号	R	物理恒数等
182		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] ⁺
183		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] ⁺
184		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] ⁺
185		アモルファス固体 MS(APCI)594[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基

【0125】

【表 34】

第 7 表 (その 2)

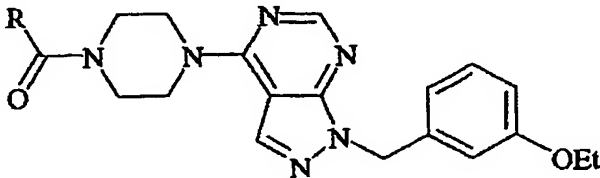
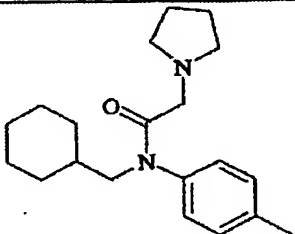
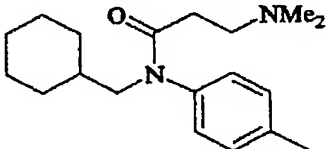
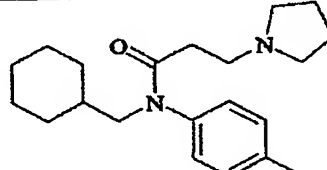
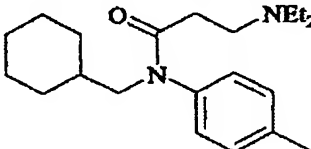
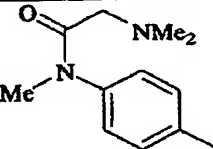
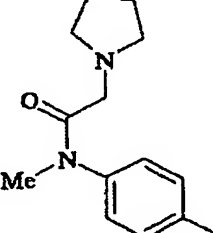
		
実施例番号	R	物理恒数等
186		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] ⁺
187		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] ⁺
188		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] ⁺
189		アモルファス固体 MS(APCI)608[M+H] ⁺

Me: メチル基、nPr: n-プロピル基

【0126】

【表35】

第7表 (その3)

		
実施例番号	R	物理恒数等
190*		アモルファス固体 MS(APCI)665[M+H] ⁺
191*		アモルファス固体 MS(APCI)653[M+H] ⁺
192*		アモルファス固体 MS(APCI)679[M+H] ⁺
193*		アモルファス固体 MS(APCI)681[M+H] ⁺
194*		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] ⁺
195*		アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H] ⁺

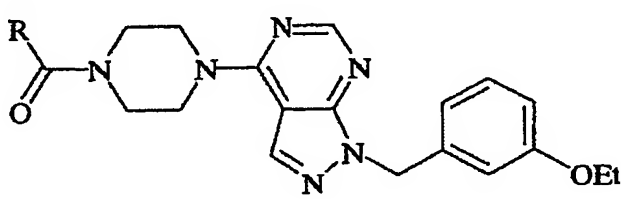
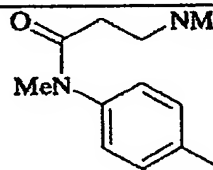
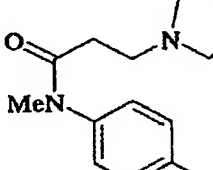
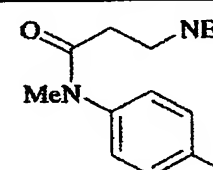
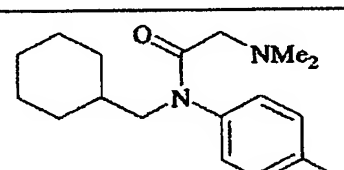
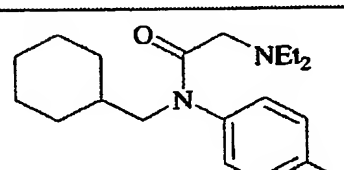
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0127】

【表 36】

第7表 (その4)

		
実施例番号	R	物理恒数等
196*		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] ⁺
197*		アモルファス固体 MS(APCI)597[M+H] ⁺
198*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] ⁺
199		アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H] ⁺
200*		アモルファス固体 MS(APCI)667[M+H] ⁺

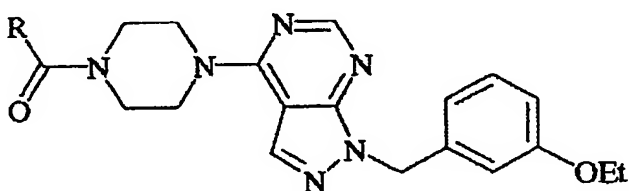
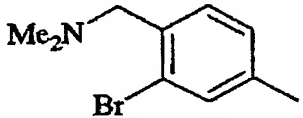
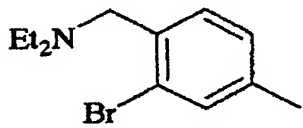
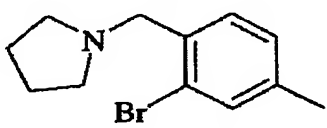
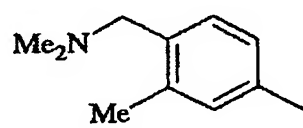
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0128】

【表 37】

第 7 表 (その 5)

		
実施例番号	R	物理恒数等
201**		アモルファス固体 MS(APCI)578/580[M+H] ⁺
202**		アモルファス固体 MS(APCI)606/608[M+H] ⁺
203**		アモルファス固体 MS(APCI)604/606[M+H] ⁺
204**		アモルファス固体 MS(APCI)514[M+H] ⁺

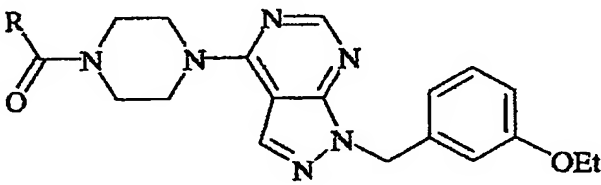
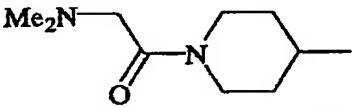
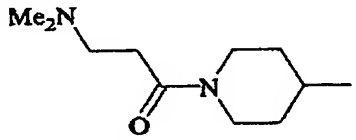
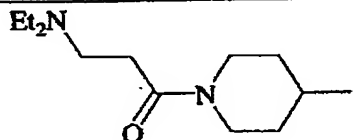
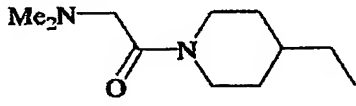
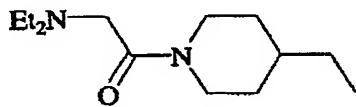
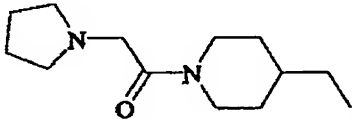
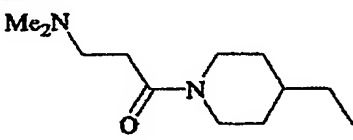
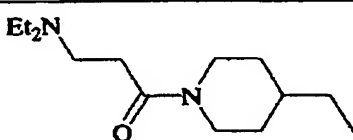
** : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0129】

【表 38】

第 7 表 (その 6)

		
実施例番号	R	物理恒数等
205**		アモルファス固体 MS(APCI)535[M+H] ⁺
206		アモルファス固体 MS(APCI)549[M+H] ⁺
207**		アモルファス固体 MS(APCI)577[M+H] ⁺
208**		アモルファス固体 MS(APCI)549[M+H] ⁺
209**		アモルファス固体 MS(APCI)577[M+H] ⁺
210**		アモルファス固体 MS(APCI)575[M+H] ⁺
211**		アモルファス固体 MS(APCI)563[M+H] ⁺
212**		アモルファス固体 MS(APCI)591[M+H] ⁺

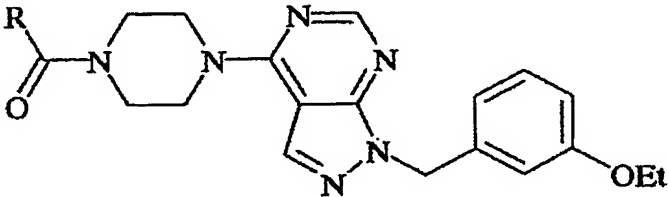
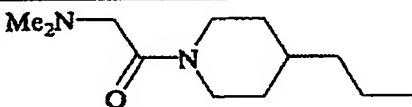
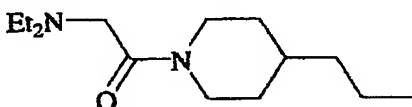
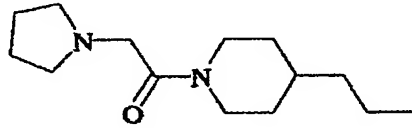
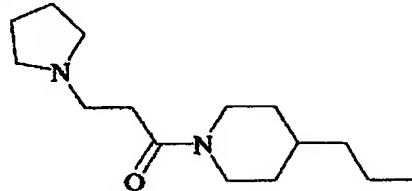
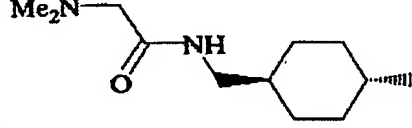
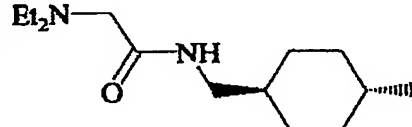
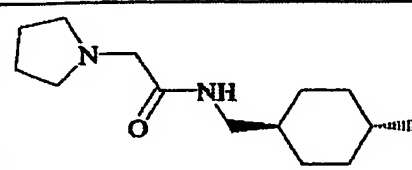
** : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0130】

【表 39】

第 7 表 (その 7)

		
実施例番号	R	物理恒数等
213		アモルファス固体 MS(APCI)563[M+H] ⁺
214		アモルファス固体 MS(APCI)591[M+H] ⁺
215		アモルファス固体 MS(APCI)589[M+H] ⁺
216**		アモルファス固体 MS(APCI)603[M+H] ⁺
217		アモルファス固体 MS(APCI)563[M+H] ⁺
218		アモルファス固体 MS(APCI)591[M+H] ⁺
219		アモルファス固体 MS(APCI)589[M+H] ⁺

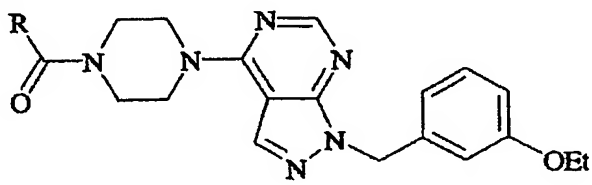
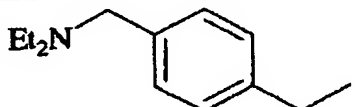
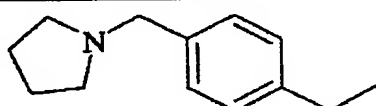
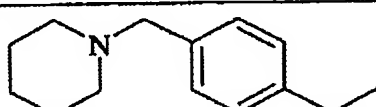
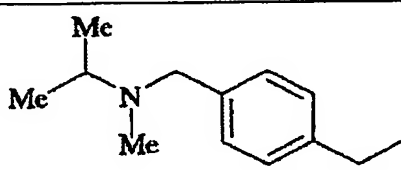
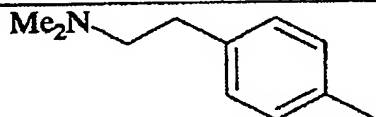
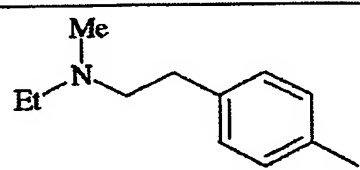
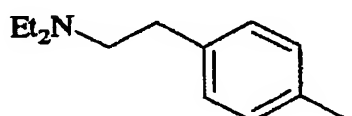
** : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0131】

【表40】

第7表 (その8)

		
実施例番号	R	物理恒数等
220**		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] ⁺
221**		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] ⁺
222**		アモルファス固体 MS(APCI)554[M+H] ⁺
223**		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] ⁺
224**		アモルファス固体 MS(APCI)514[M+H] ⁺
225**		アモルファス固体 MS(APCI)528[M+H] ⁺
226**		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] ⁺

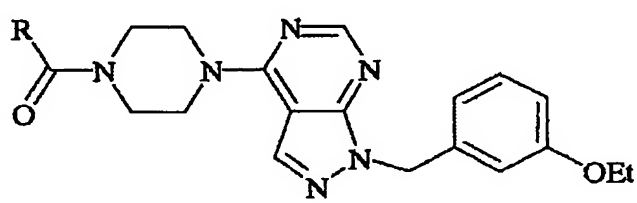
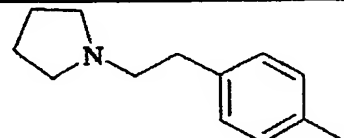
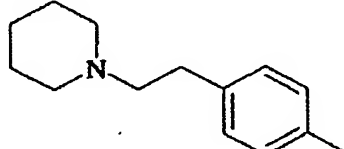
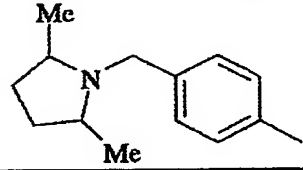
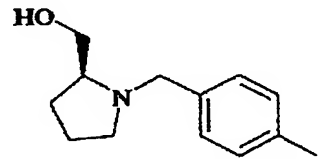
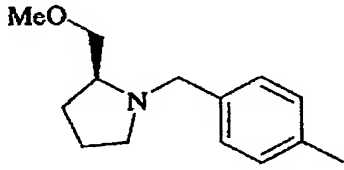
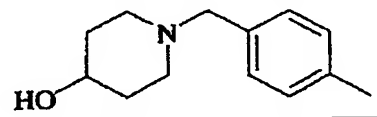
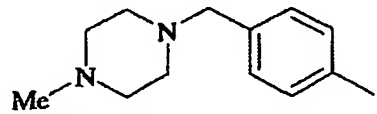
** : 2塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基、

【0132】

【表 41】

第 7 表 (その 9)

		
実施例番号	R	物理恒数等
227**		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] ⁺
228**		アモルファス固体 MS(APCI)554[M+H] ⁺
229*		アモルファス固体 MS(APCI)554[M+H] ⁺
230*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] ⁺
231*		アモルファス固体 MS(APCI)570[M+H] ⁺
232*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] ⁺
233*		アモルファス固体 MS(APCI)555[M+H] ⁺

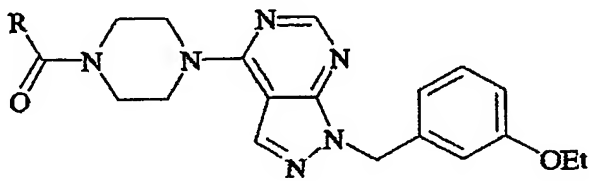
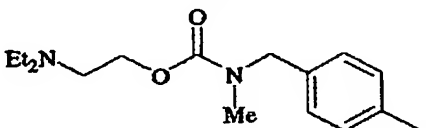
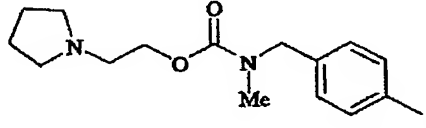
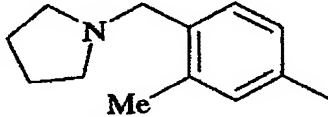
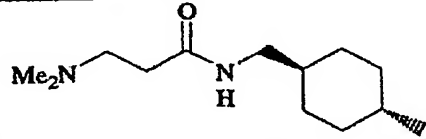
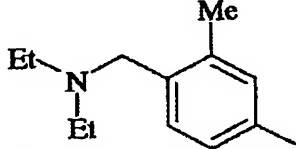
*: 塩酸塩、**: 2 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0133】

【表 4 2】

第 7 表 (その 10)

		
実施例番号	R	物理恒数等
234*		アモルファス固体 MS(APCI)629[M+H] ⁺
235*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] ⁺
236**		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] ⁺
237**		アモルファス固体 MS(APCI)577[M+H] ⁺
238**		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] ⁺

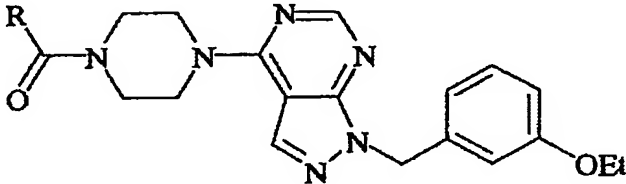
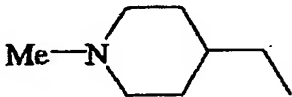
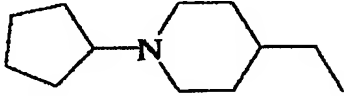
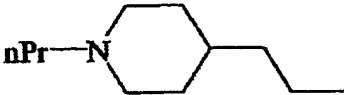
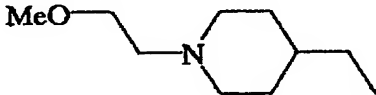
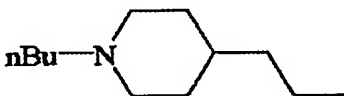
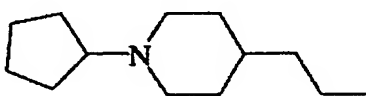
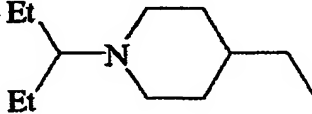
*: 塩酸塩、**: 2 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0134】

【表 43】

第7表 (その11)

		
実施例番号	R	物理恒数等
239*		アモルファス固体 MS(APCI)478[M+H] ⁺
240*		アモルファス固体 MS(APCI)532[M+H] ⁺
241*		アモルファス固体 MS(APCI)520[M+H] ⁺
242*		アモルファス固体 MS(APCI)522[M+H] ⁺
243*		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] ⁺
244*		アモルファス固体 MS(APCI)546[M+H] ⁺
245*		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] ⁺

*: 塩酸塩

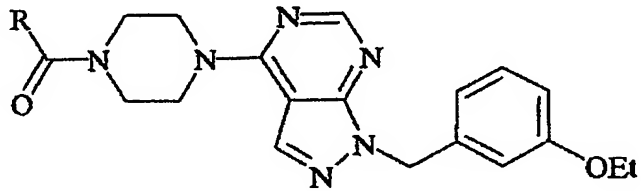
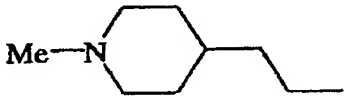
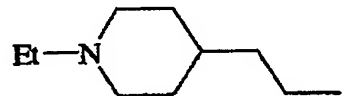
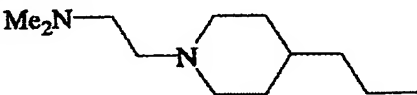
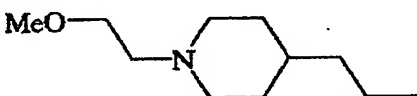
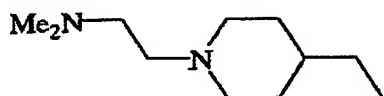
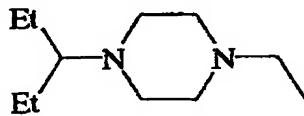
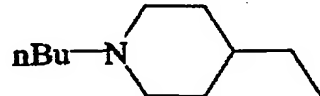
Me: メチル基、Et: エチル基、

nPr: n-プロピル基、nBu: n-ブチル基

【0135】

【表 4 4】

第 7 表 (その 1 2)

		
実施例番号	R	物理恒数等
2 4 6 *		アモルファス固体 MS(APCI)492[M+H] ⁺
2 4 7 *		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] ⁺
2 4 8 *		アモルファス固体 MS(APCI)549[M+H] ⁺
2 4 9 *		アモルファス固体 MS(APCI)536[M+H] ⁺
2 5 0 *		アモルファス固体 MS(APCI)535[M+H] ⁺
2 5 1 *		アモルファス固体 MS(APCI)535[M+H] ⁺
2 5 2 *		アモルファス固体 MS(APCI)520[M+H] ⁺

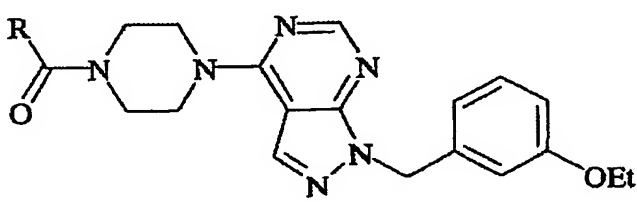
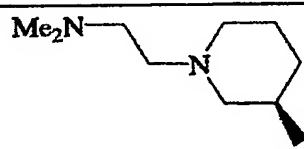
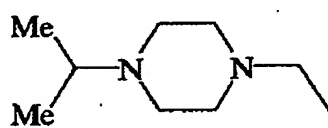
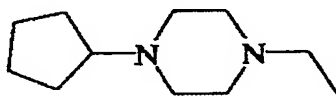
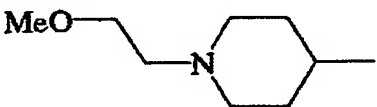
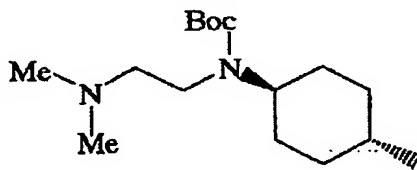
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、nBu: n-ブチル基

【0136】

【表 45】

第7表 (その13)

		
実施例番号	R	物理恒数等
253*		アモルファス固体 MS(APCI)521[M+H] ⁺
254*		アモルファス固体 MS(APCI)507[M+H] ⁺
255*		アモルファス固体 MS(APCI)533[M+H] ⁺
256*		アモルファス固体 MS(APCI)508[M+H] ⁺
257		アモルファス固体 MS(APCI)635[M+H] ⁺

*: 塩酸塩

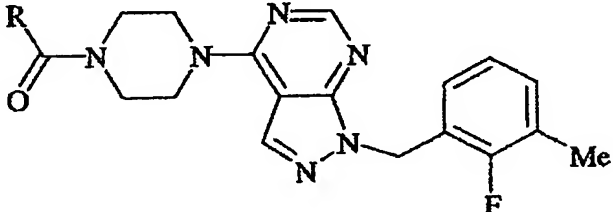
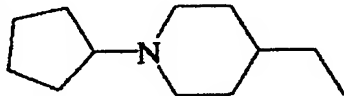
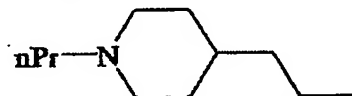
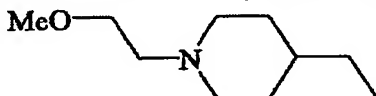
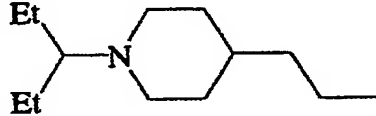

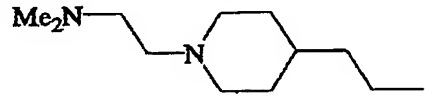
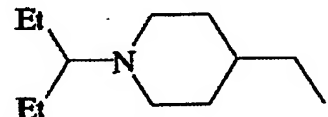
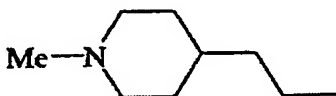
Me: メチル基、Et: エチル基、

Boc: tert-ブトキシカルボニル基

【0137】

【表 46】

第 7 表 (その 14)

		
実施例番号	R	物理恒数等
258*		アモルファス固体 MS(APCI)520[M+H] ⁺
259*		アモルファス固体 MS(APCI)508[M+H] ⁺
260*		アモルファス固体 MS(APCI)510[M+H] ⁺
261*		アモルファス固体 MS(APCI)536[M+H] ⁺
262*		アモルファス固体 MS(APCI)522[M+H] ⁺
263*		アモルファス固体 MS(APCI)537[M+H] ⁺
264*		アモルファス固体 MS(APCI)522[M+H] ⁺
265*		アモルファス固体 MS(APCI)480[M+H] ⁺

*: 塩酸塩

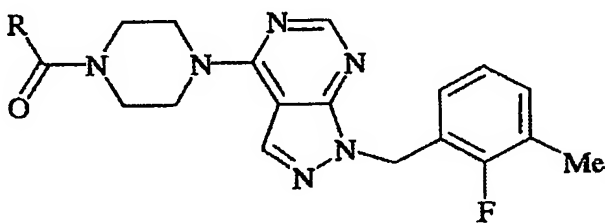
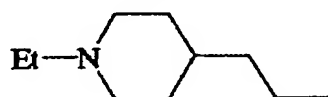
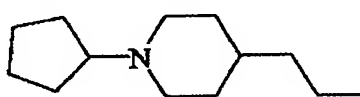
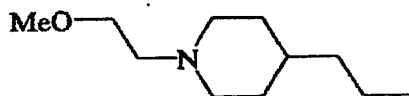
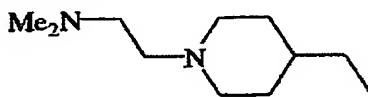
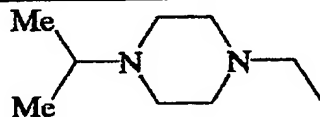
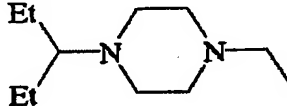
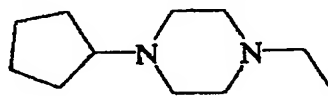
Me: メチル基、Et: エチル基、

nPr: n-プロピル基、nBu: n-ブチル基

【0138】

【表 47】

第 7 表 (その 15)

		
実施例番号	R	物理恒数等
266*		アモルファス固体 MS(APCI)494[M+H] ⁺
267*		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] ⁺
268*		アモルファス固体 MS(APCI)524[M+H] ⁺
269*		アモルファス固体 MS(APCI)523[M+H] ⁺
270*		アモルファス固体 MS(APCI)495[M+H] ⁺
271*		アモルファス固体 MS(APCI)523[M+H] ⁺
272*		アモルファス固体 MS(APCI)521[M+H] ⁺

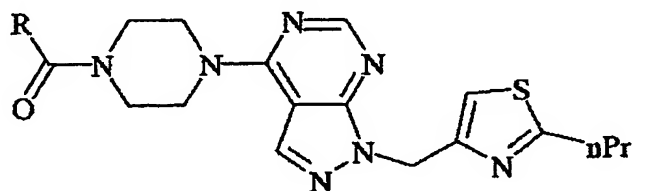
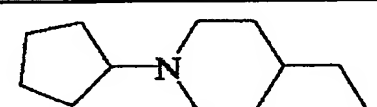
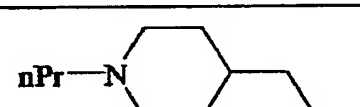
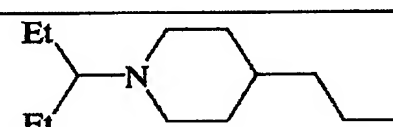
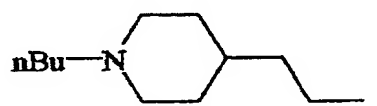
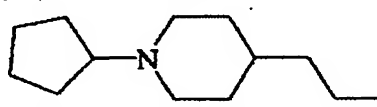
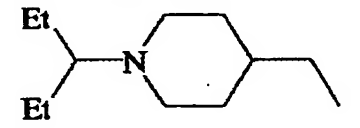
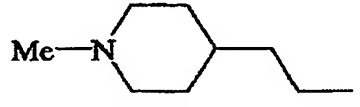
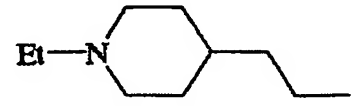
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0139】

【表 48】

第7表 (その16)

		
実施例番号	R	物理恒数等
273*		アモルファス固体 MS(APCI)537[M+H] ⁺
274*		アモルファス固体 MS(APCI)525[M+H] ⁺
275*		アモルファス固体 MS(APCI)553[M+H] ⁺
276*		アモルファス固体 MS(APCI)539[M+H] ⁺
277*		アモルファス固体 MS(APCI)551[M+H] ⁺
278*		アモルファス固体 MS(APCI)539[M+H] ⁺
279*		アモルファス固体 MS(APCI)497[M+H] ⁺
280*		アモルファス固体 MS(APCI)511[M+H] ⁺

*: 塩酸塩

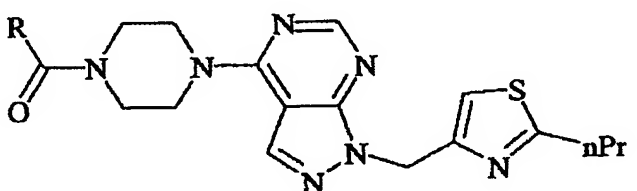
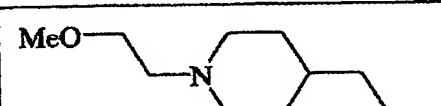

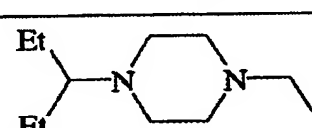
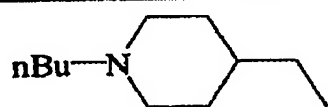


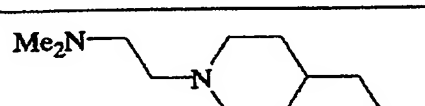
Me: メチル基、Et: エチル基、

nPr: n-プロピル基、nBu: n-ブチル基

【0140】

【表 49】

第7表 (その17)

		
実施例番号	R	物理恒数等
281*		アモルファス固体 MS(APCI)541[M+H] ⁺
282*		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] ⁺
283*		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] ⁺
284*		アモルファス固体 MS(APCI)525[M+H] ⁺
285*		アモルファス固体 MS(APCI)512[M+H] ⁺
286*		アモルファス固体 MS(APCI)538[M+H] ⁺
287*		アモルファス固体 MS(APCI)554[M+H] ⁺

*: 塩酸塩

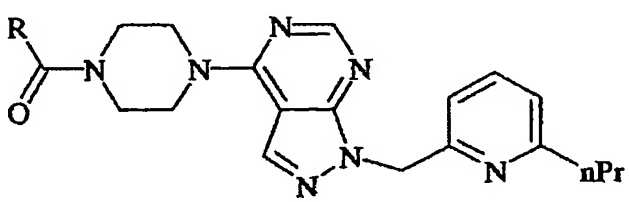
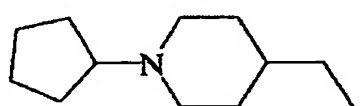
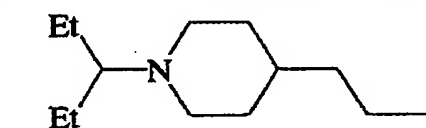
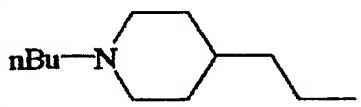

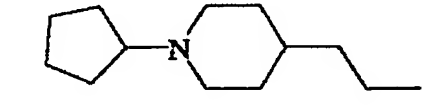
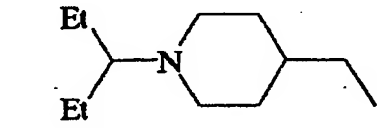

Me: メチル基、Et: エチル基、

nPr: n-プロピル基、nBu: n-ブチル基

【0141】

【表 50】

第 7 表 (その 18)

		
実施例番号	R	物理恒数等
288*		アモルファス固体 MS(APCI)531[M+H] ⁺
289*		アモルファス固体 MS(APCI)547[M+H] ⁺
290*		アモルファス固体 MS(APCI)533[M+H] ⁺
291*		アモルファス固体 MS(APCI)519[M+H] ⁺
292*		アモルファス固体 MS(APCI)545[M+H] ⁺
293*		アモルファス固体 MS(APCI)533[M+H] ⁺
294*		アモルファス固体 MS(APCI)491[M+H] ⁺

*: 塩酸塩

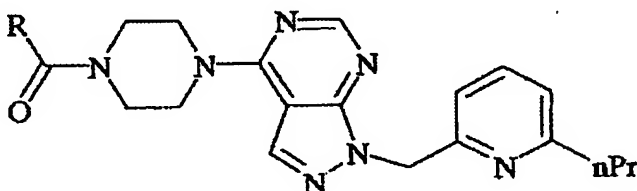
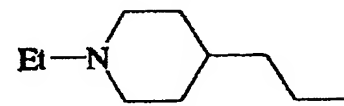
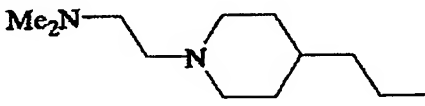
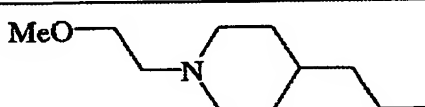
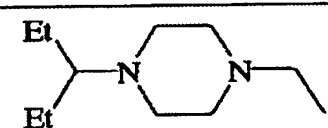
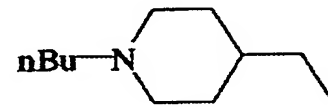
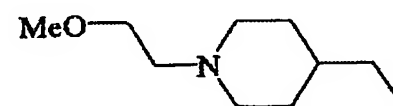
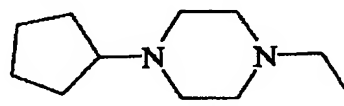
Me: メチル基、Et: エチル基、

nPr: n-プロピル基、nBu: n-ブチル基

【0142】

【表 51】

第7表 (その19)

		
実施例番号	R	物理恒数等
295*		アモルファス固体 MS(APCI)505[M+H] ⁺
296*		アモルファス固体 MS(APCI)548[M+H] ⁺
297*		アモルファス固体 MS(APCI)535[M+H] ⁺
298*		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] ⁺
299*		アモルファス固体 MS(APCI)519[M+H] ⁺
300*		アモルファス固体 MS(APCI)521[M+H] ⁺
301*		アモルファス固体 MS(APCI)532[M+H] ⁺

*: 塩酸塩

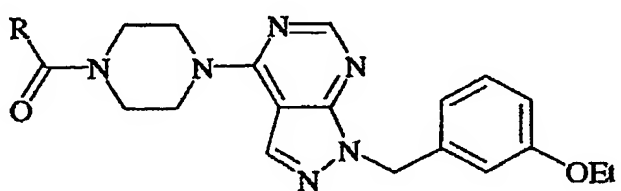
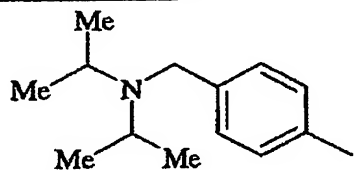
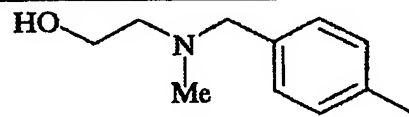
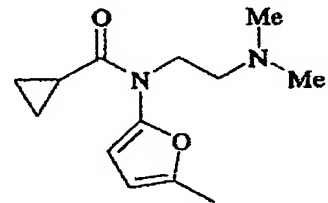
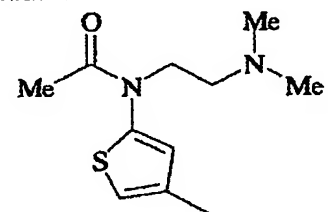
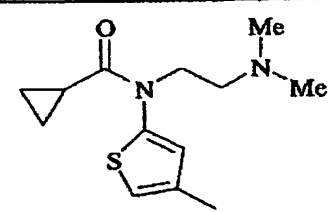
Me: メチル基、Et: エチル基、

nPr: n-プロピル基、nBu: n-ブチル基

【0143】

【表 52】

第 7 表 (その 20)

		
実施例番号	R	物理恒数等
302*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] ⁺
303**		アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H] ⁺
304*		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H] ⁺
305*		アモルファス固体 MS(APCI)577[M+H] ⁺
306*		アモルファス固体 MS(APCI)603[M+H] ⁺

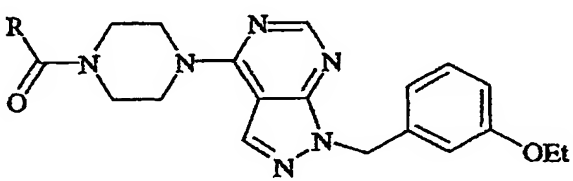
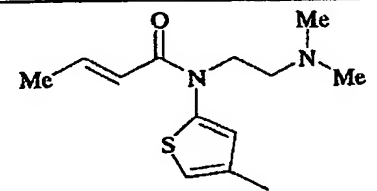
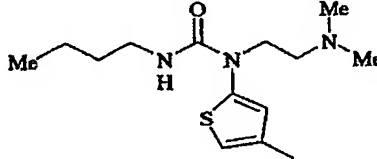
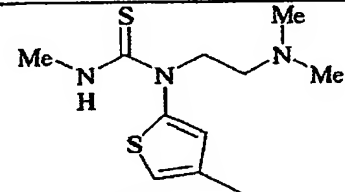
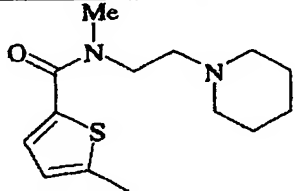
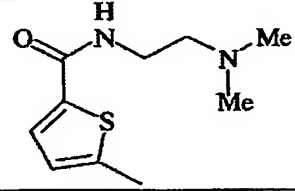
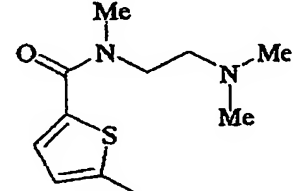
*: 塩酸塩、**: 2 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、

【0144】

【表 53】

第 7 表 (その 21)

		
実施例番号	R	物理恒数等
307*		アモルファス固体 MS(APCI)603[M+H] ⁺
308*		アモルファス固体 MS(APCI)634[M+H] ⁺
309*		アモルファス固体 MS(APCI)608[M+H] ⁺
310*		アモルファス固体 MS(APCI)617[M+H] ⁺
311*		アモルファス固体 MS(APCI)563[M+H] ⁺
312*		アモルファス固体 MS(APCI)577[M+H] ⁺

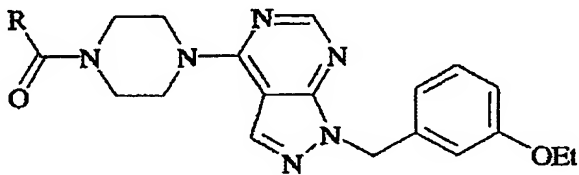
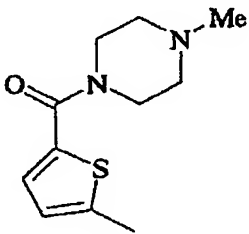
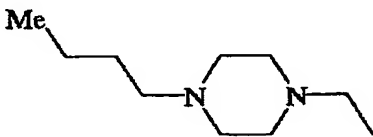
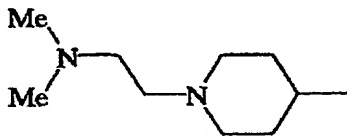
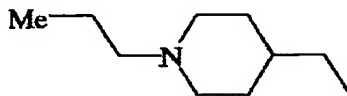
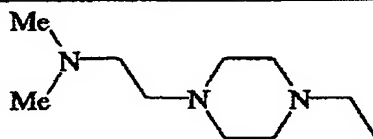
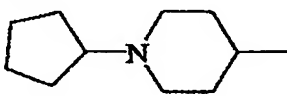
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0145】

【表 54】

第7表 (その22)

		
実施例番号	R	物理恒数等
313*		アモルファス固体 MS(APCI)575[M+H] ⁺
314*		アモルファス固体 MS(APCI)521[M+H] ⁺
315*		アモルファス固体 MS(APCI)521[M+H] ⁺
316*		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] ⁺
317*		アモルファス固体 MS(APCI)536.5[M+H] ⁺
318		アモルファス固体 MS(APCI)518[M+H] ⁺

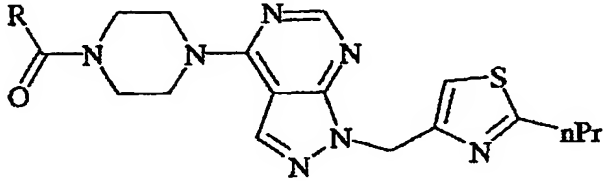
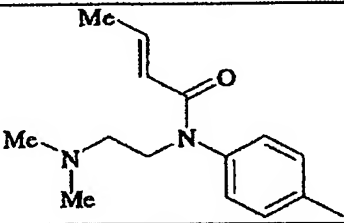
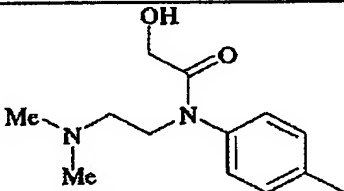
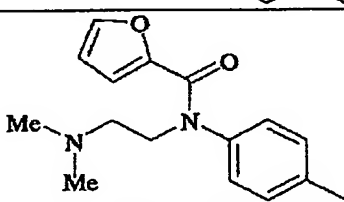
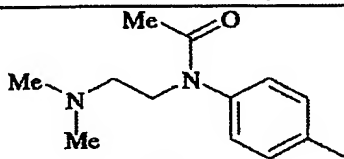
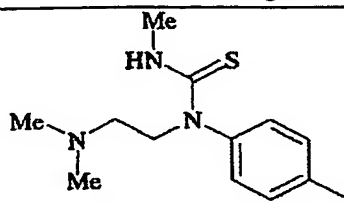
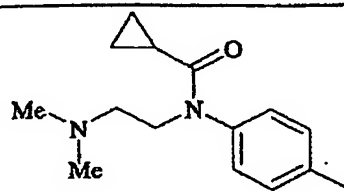
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0146】

【表 55】

第 7 表 (その 23)

		
実施例番号	R	物理恒数等
319*		アモルファス固体 MS(APCI)602[M+H] ⁺
320*		アモルファス固体 MS(APCI)592[M+H] ⁺
321*		アモルファス固体 MS(APCI)628[M+H] ⁺
322*		アモルファス固体 MS(APCI)576[M+H] ⁺
323*		アモルファス固体 MS(APCI)607[M+H] ⁺
324*		アモルファス固体 MS(APCI)602[M+H] ⁺

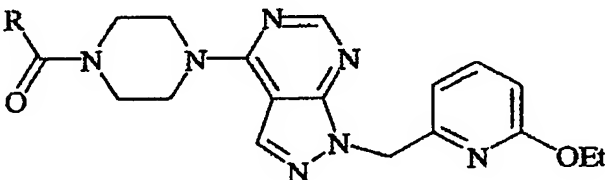
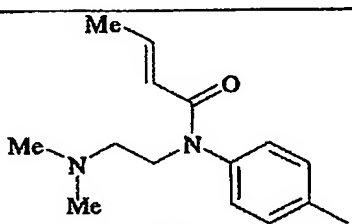
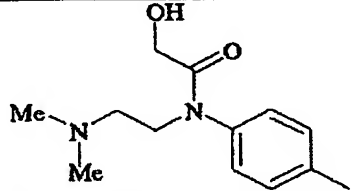
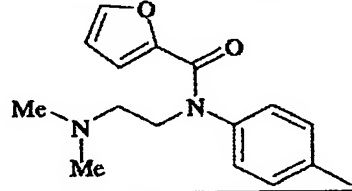
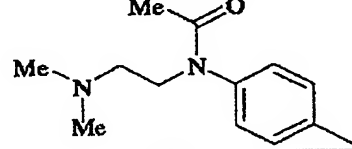
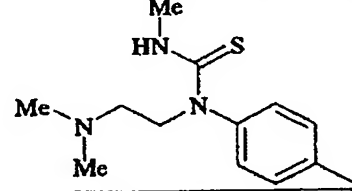
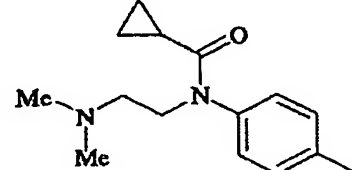
*: 塩酸塩

Me: メチル基、nPr: n-プロピル基

【 0 1 4 7 】

【表 56】

第 7 表 (その 24)

		
実施例番号	R	物理恒数等
325*		アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H] ⁺
326*		アモルファス固体 MS(APCI)588[M+H] ⁺
327*		アモルファス固体 MS(APCI)624[M+H] ⁺
328*		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] ⁺
329*		アモルファス固体 MS(APCI)603[M+H] ⁺
330*		アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H] ⁺

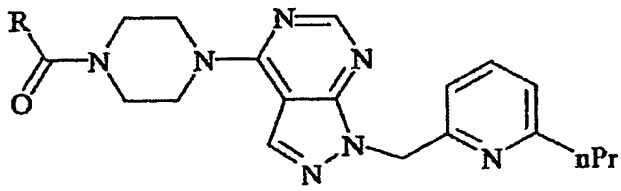
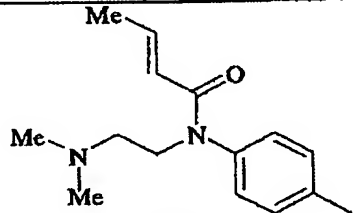
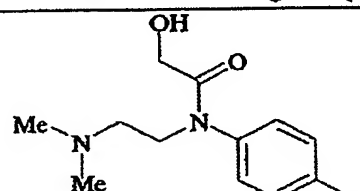
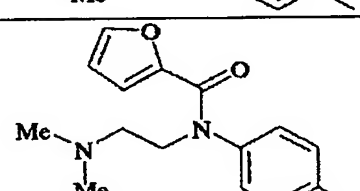
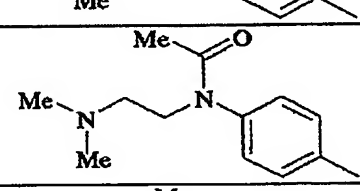
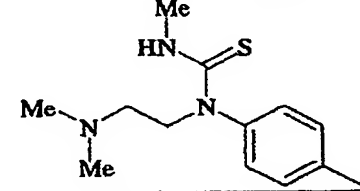
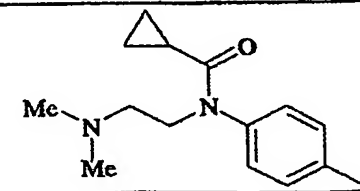
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【 0 1 4 8 】

【表 57】

第 7 表 (その 25)

		
実施例番号	R	物理恒数等
331*		アモルファス固体 MS(APCI)596[M+H] ⁺
332*		アモルファス固体 MS(APCI)586[M+H] ⁺
333*		アモルファス固体 MS(APCI)622[M+H] ⁺
334*		アモルファス固体 MS(APCI)570[M+H] ⁺
335*		アモルファス固体 MS(APCI)601[M+H] ⁺
336*		アモルファス固体 MS(APCI)596[M+H] ⁺

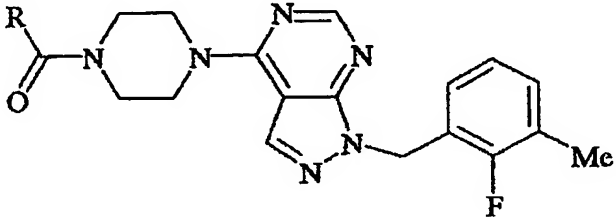
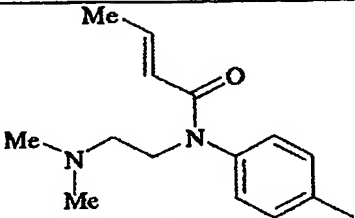
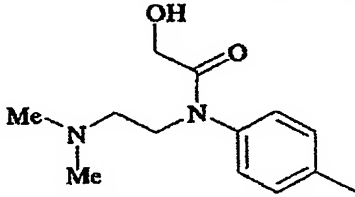
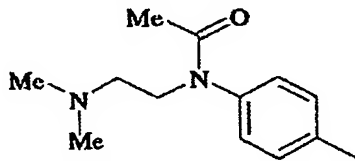
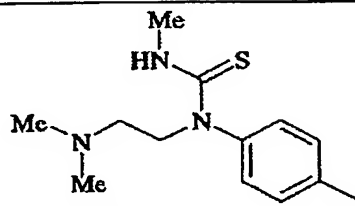
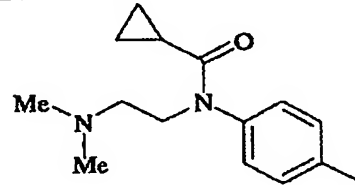
*: 塩酸塩

Me: メチル基、nPr: n-プロピル基

【0149】

【表58】

第7表 (その26)

		
実施例番号	R	物理恒数等
337*		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] ⁺
338*		アモルファス固体 MS(APCI)575[M+H] ⁺
339*		アモルファス固体 MS(APCI)559[M+H] ⁺
340*		アモルファス固体 MS(APCI)590[M+H] ⁺
341*		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] ⁺

*: 塩酸塩

Me: メチル基

【0150】

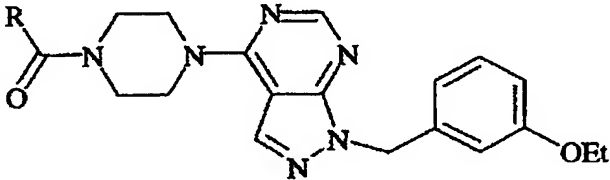
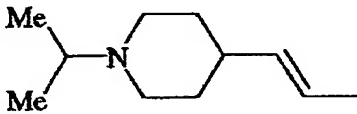
実施例 342

対応原料化合物を実施例 2 と同様に処理することにより、下記第 8 表記載の化合物を得る。

【0151】

【表 59】

第 8 表

		
実施例番号	R	物理恒数等
342		アモルファス固体 MS(APCI)518[M+H] ⁺

Me : メチル基、 Et : エチル基

【0152】

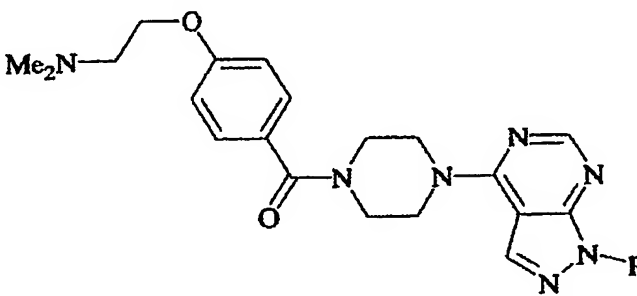
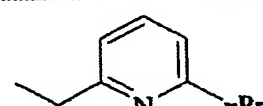
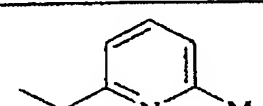
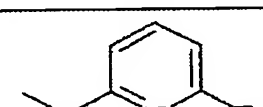
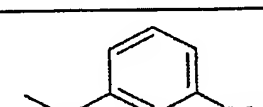
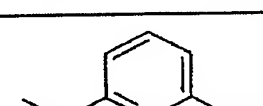
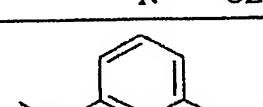

実施例 343 ~ 380

対応原料化合物を実施例 3、或いは実施例 3 及び実施例 4 (3) と同様に処理することにより、下記第 9 表記載の化合物を得る。

【0153】

【表 60】

第 9 表 (その 1)

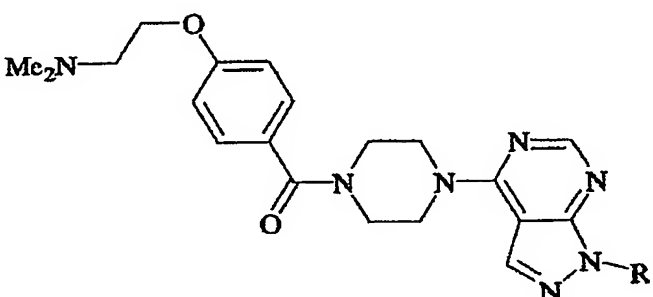
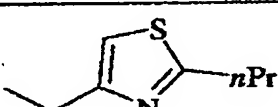
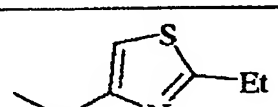
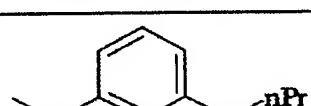
		
実施例番号	R	物理恒数等
343		油状物 MS(APCI)529[M+H] ⁺
344		アモルファス固体 MS(APCI)501[M+H] ⁺
345		アモルファス固体 MS(APCI)515[M+H] ⁺
346		アモルファス固体 MS(APCI)500[M+H] ⁺
347		アモルファス固体 MS(APCI)531[M+H] ⁺
348		アモルファス固体 MS(APCI)570[M+H] ⁺
349		アモルファス固体 MS(APCI)518[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基、nPr: n-プロピル基

【0154】

【表 61】

第9表 (その2)

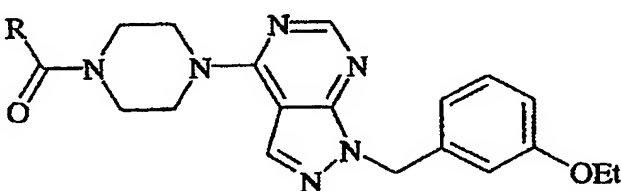
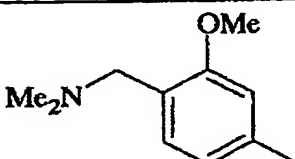
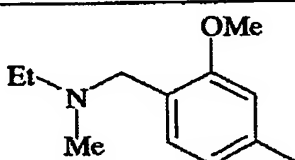
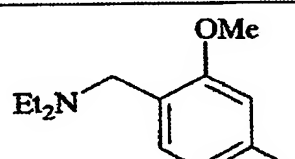
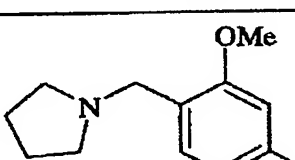
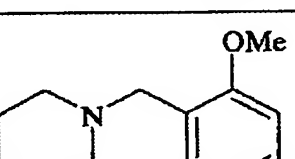
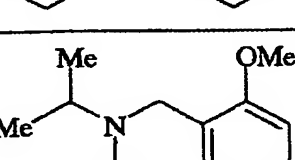
		
実施例番号	R	物理恒数等
350		アモルファス固体 MS(APCI)535[M+H] ⁺
351		油状物 MS(APCI)521[M+H] ⁺
352		油状物 MS(APCI)544[M+H] ⁺

Me : メチル基、 Et : エチル基、 nPr : n-プロピル基

【0155】

【表 6 2】

第 9 表 (その 3)

		
実施例番号	R	物理恒数等
353**		アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H] ⁺
354**		アモルファス固体 MS(APCI)544[M+H] ⁺
355**		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] ⁺
356**		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] ⁺
357**		アモルファス固体 MS(APCI)570[M+H] ⁺
358**		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] ⁺

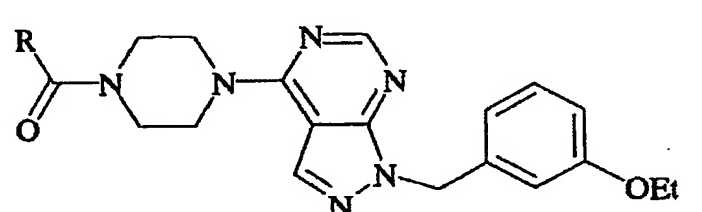
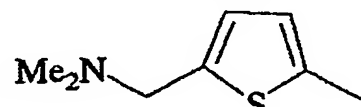
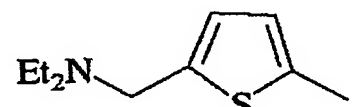
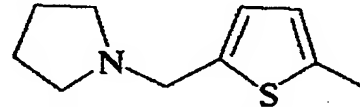
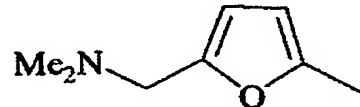
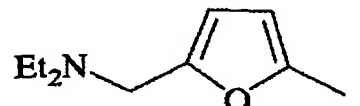
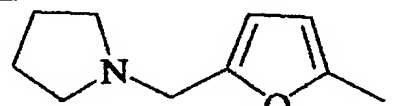
** : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0156】

【表 63】

第9表 (その4)

		
実施例番号	R	物理恒数等
359**		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] ⁺
360**		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] ⁺
361**		アモルファス固体 MS(APCI)532[M+H] ⁺
362**		アモルファス固体 MS(APCI)490[M+H] ⁺
363**		アモルファス固体 MS(APCI)518[M+H] ⁺
364**		アモルファス固体 MS(APCI)516[M+H] ⁺

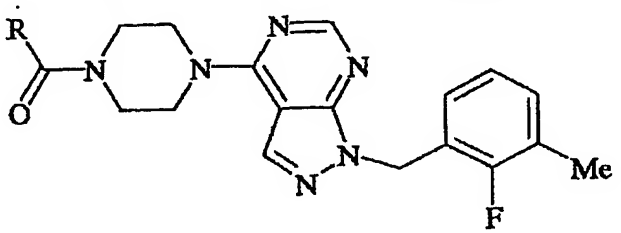
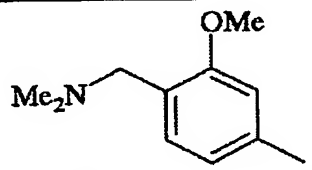
** : 2塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0157】

【表 64】

第 9 表 (その 5)

		
実施例番号	R	物理恒数等
365**		アモルファス固体 MS(APCI)518[M+H] ⁺

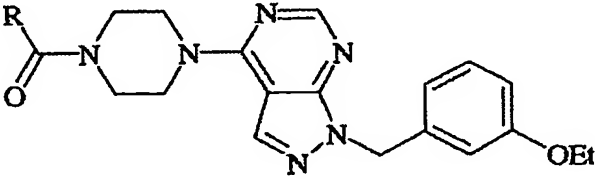
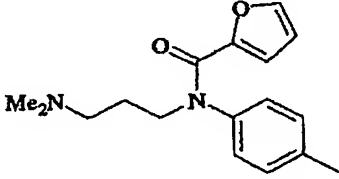
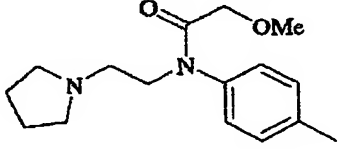
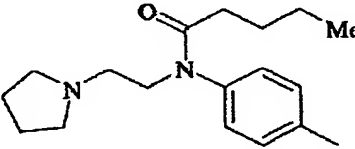
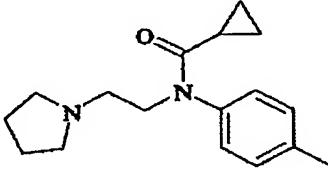
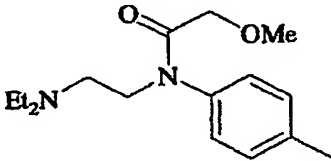
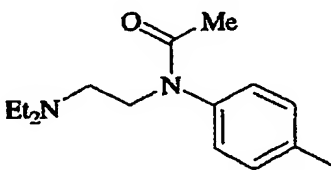
** : 2 塩酸塩

Me : メチル基

【0158】

【表 65】

第9表 (その6)

		
実施例番号	R	物理恒数等
366		アモルファス固体 MS(APCI)637[M+H] ⁺
367*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] ⁺
368*		アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H] ⁺
369*		アモルファス固体 MS(APCI)623[M+H] ⁺
370*		アモルファス固体 MS(APCI)629[M+H] ⁺
371*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] ⁺

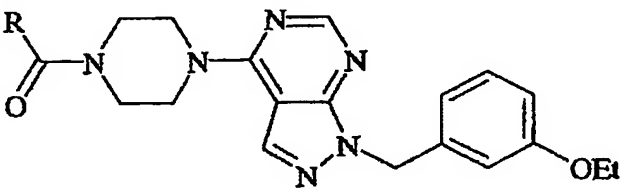
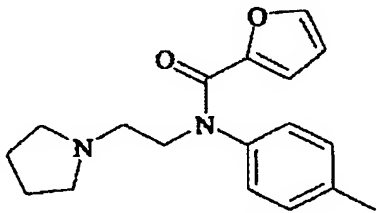
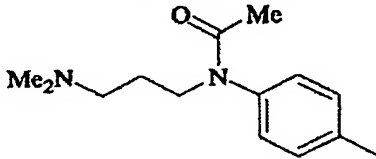
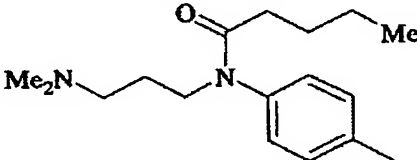
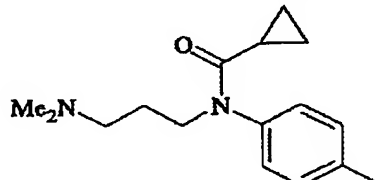
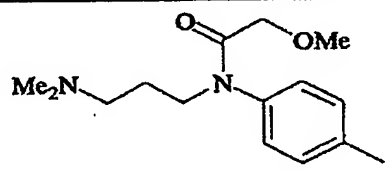
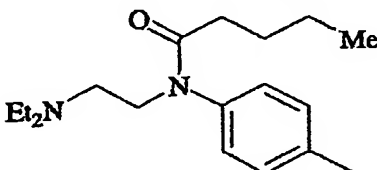
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0159】

【表 66】

第9表 (その7)

		
実施例番号	R	物理恒数等
372*		アモルファス固体 MS(APCI)649[M+H] ⁺
373*		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] ⁺
374*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] ⁺
375*		アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H] ⁺
376*		アモルファス固体 MS(APCI)615[M+H] ⁺
377*		アモルファス固体 MS(APCI)641[M+H] ⁺

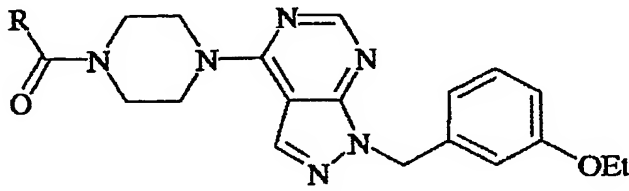
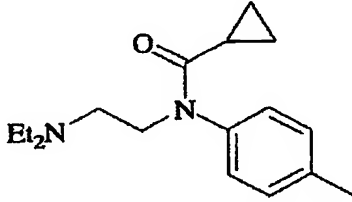
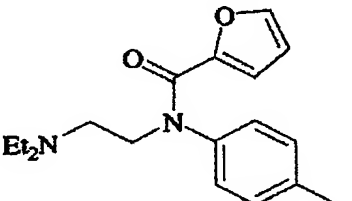
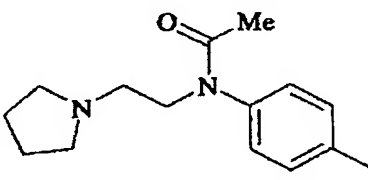
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0160】

【表67】

第9表 (その8)

		
実施例番号	R	物理恒数等
378		アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H] ⁺
379		アモルファス固体 MS(APCI)651[M+H] ⁺
380*		アモルファス固体 MS(APCI)597[M+H] ⁺

*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0161】

実施例381

(1) 4-ヒドロキシ安息香酸 1.06 g に塩化メチレン 30 mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン2塩酸塩 3.02 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.25 g、トリエチルアミン 3.7 mL、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 1.78 g を順次加え、室温で17時間攪拌する。

反応液をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、有機層を分離する。該有機層から溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50：1）で精製することにより、1-（3-エトキシベンジル）-4-[4-（4-ヒドロキシベンゾイル）ピペラジン-1-イル] 1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン（2.70 g、収率80%）をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 459 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られる化合物 250 mg、3-ジメチルアミノ-2, 2-ジメチル-1-プロパノール 215 mg、トリフェニルホスフィン 429 mg のテトラヒドロフラン 4.0 mL 溶液に、氷冷下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 330 mg を滴下後、室温で1晩攪拌する。反応液を塩化メチレン 4 mL で希釈後、カチオン交換樹脂（IST社製 ISOLUTE SCX、メタノール／塩化メチレン＝1：1～1規定アンモニア水／メタノール）で処理する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10：1）で精製し、さらに実施例4(3)と同様に処理することにより、1-（3-エトキシベンジル）-4-[4-[4-[3-（ジメチルアミノ）-2, 2-ジメチルプロポキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン・塩酸塩（257 mg、収率78%）をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 572 [M+H]⁺。

【0162】

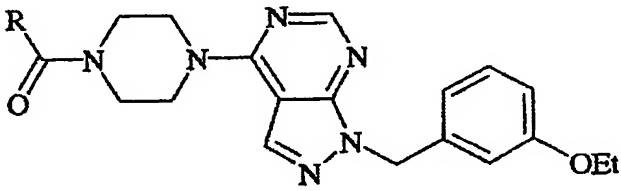
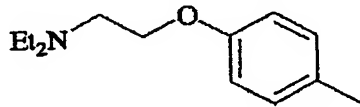
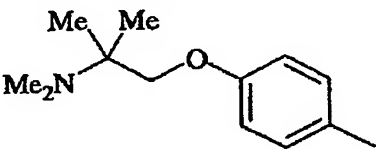
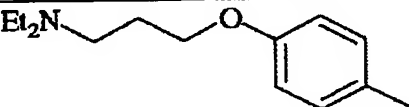
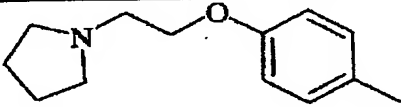
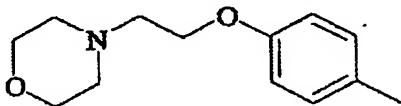
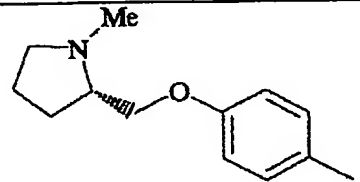
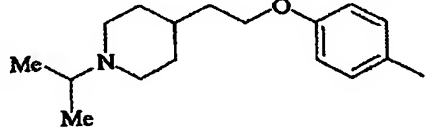
実施例 382～403

対応原料化合物を実施例381と同様に処理することにより、下記第10表記載の化合物を得る。

【0163】

【表 68】

第10表 (その1)

		
実施例番号	R	物理恒数等
382*		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] ⁺
383*		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] ⁺
384*		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] ⁺
385*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] ⁺
386*		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] ⁺
387*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] ⁺
388*		アモルファス固体 MS(APCI)612[M+H] ⁺

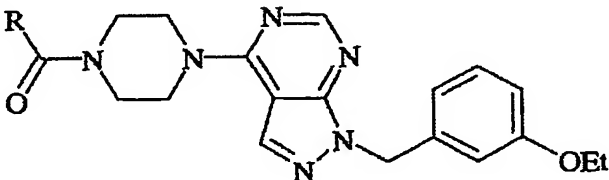
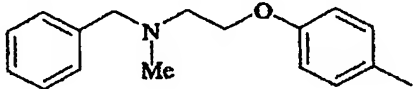
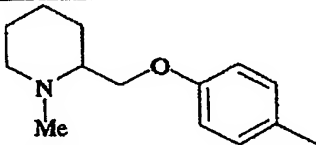
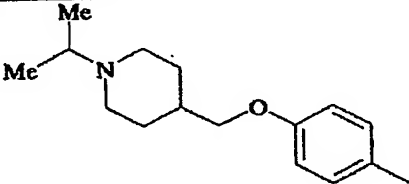
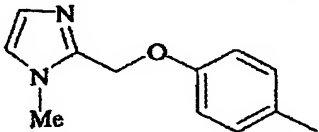
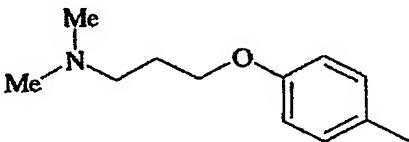
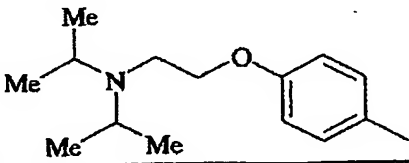
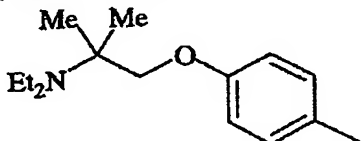
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0164】

【表 69】

第 10 表 (その 2)

		
実施例番号	R	物理恒数等
389*		アモルファス固体 MS(APCI)606[M+H] ⁺
390*		アモルファス固体 MS(APCI)570[M+H] ⁺
391*		アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H] ⁺
392*		アモルファス固体 MS(APCI)553[M+H] ⁺
393*		アモルファス固体 MS(APCI)544[M+H] ⁺
394*		アモルファス固体 MS(APCI)586[M+H] ⁺
395*		アモルファス固体 MS(APCI)586[M+H] ⁺

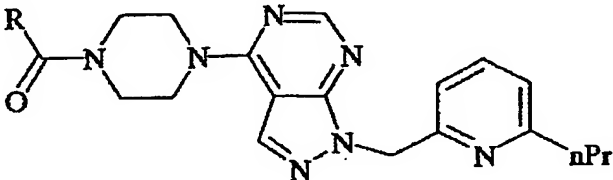
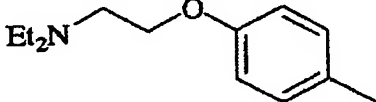
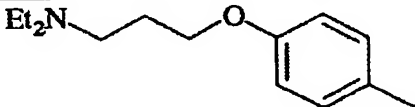
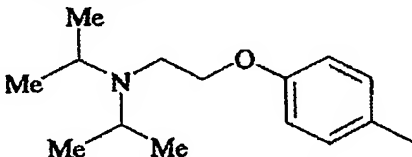
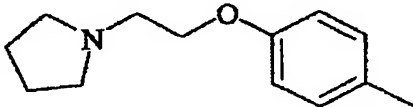
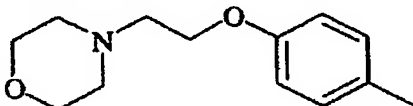
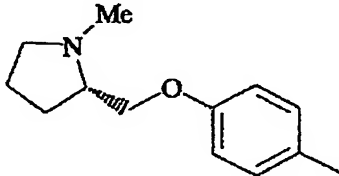
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0165】

【表70】

第10表 (その3)

		
実施例番号	R	物理恒数等
396*		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] ⁺
397*		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] ⁺
398*		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] ⁺
399*		アモルファス固体 MS(APCI)555[M+H] ⁺
400*		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] ⁺
401*		アモルファス固体 MS(APCI)555[M+H] ⁺

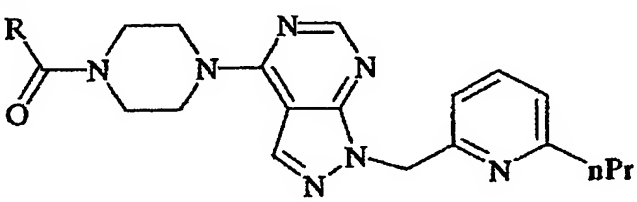
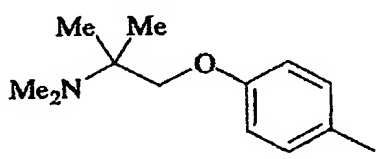
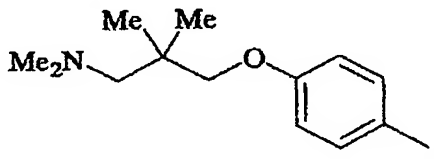
*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、nPr: n-プロピル基

【0166】

【表 71】

第 10 表 (その 4)

		
実施例番号	R	物理恒数等
402*		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] ⁺
403*		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] ⁺

*: 塩酸塩

Me: メチル基、nPr: n-プロピル基

【0167】

実施例 404

(1) 対応原料化合物を実施例 381 と同様に処理することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]オキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (34 mg、収率 61%) を得る。

MS (ESI) m/z; 642 [M+H]⁺。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 34 mg のメタノール 0.5 mL 液に、4 規定塩酸/ジオキサソ 0.1 mL を加え、室温で 1 晩攪拌する。溶媒を留去し、得られる残渣を水に溶解後、凍結乾燥することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-(4-ピペリジルオキシ)ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・2 塩酸塩 (27 mg、収率 79%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 542 $[M+H]^+$.

【0168】

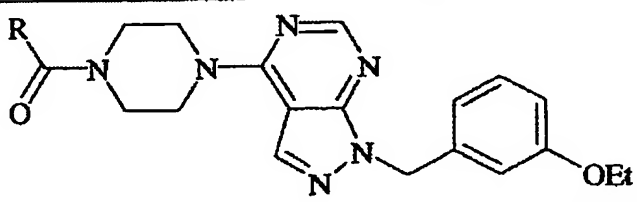
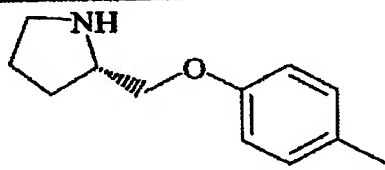
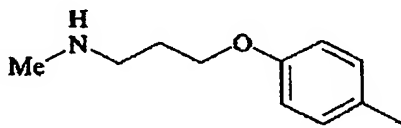
実施例 405~406

対応原料化合物を実施例 404 と同様に処理することにより、下記第 11 表記載の化合物を得る。

【0169】

【表 72】

第 11 表

		
実施例番号	R	物理恒数等
405**		アモルファス固体 MS(APCI)542 $[M+H]^+$
406**		アモルファス固体 MS(APCI)530 $[M+H]^+$

** : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0170】

実施例 407

(1) 参考例 81 で得られる 4-[[N-エチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)]アミノメチル]安息香酸メチルエステル 230mg を実施例 1 と同様に処理することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[N-エチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)]アミノメチル]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (330mg、2段階収率 70%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 600 (M+H)⁺。

(2) 上記(1)で得られる化合物 330 mg を 1, 4-ジオキサン 2 mL に溶かし、4 規定塩酸—ジオキサン溶液 4 mL を加え、室温で 6 時間攪拌する。ジイソプロピルエーテル 6 mL を加えて攪拌し、上澄み液を除去する(該洗浄操作を 2 回繰り返す)。沈殿物を水 2 mL に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 3 mL 及びクロロホルム 3 mL を加えて攪拌する。静置後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物を NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Puriflash/L、溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 65:35~0:100) で精製することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-(エチルアミノメチル)ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン (121 mg、収率 44%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 500 [M+H]⁺。

(3) 上記(2)で得られる化合物 110 mg を水 500 μ L に懸濁し、2 規定塩酸 220 μ L を加えた後、凍結乾燥することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-(エチルアミノメチル)ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン・2 塩酸塩をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 500 [M+H]⁺。

【0171】

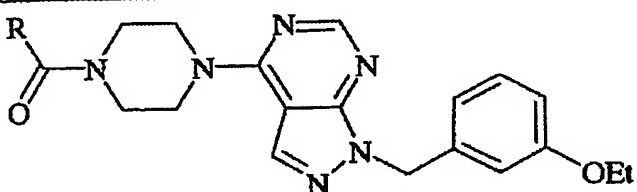
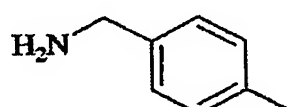
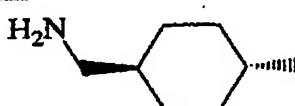
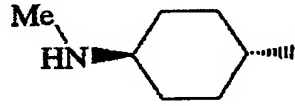
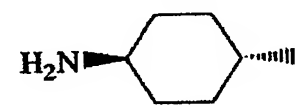
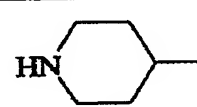
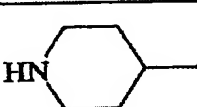
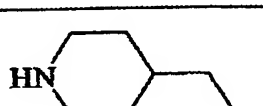
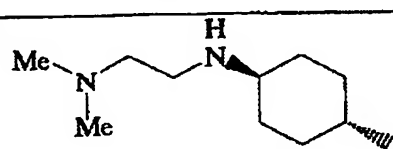
実施例 408~415

対応原料化合物を実施例 407 と同様に処理することにより、下記第 12 表記載の化合物を得る。

【0172】

【表 73】

第 12 表

		
実施例番号	R	物理恒数等
408**		アモルファス固体 MS(APCI)472[M+H] ⁺
409**		アモルファス固体 MS(APCI)478[M+H] ⁺
410**		アモルファス固体 MS(APCI)478[M+H] ⁺
411**		アモルファス固体 MS(APCI)464[M+H] ⁺
412**		アモルファス固体 MS(APCI)450[M+H] ⁺
413**		アモルファス固体 MS(APCI)464[M+H] ⁺
414**		アモルファス固体 MS(APCI)478[M+H] ⁺
415***		アモルファス固体 MS(APCI)535[M+H] ⁺

** : 2 塩酸塩、*** : 3 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0173】

実施例 416

実施例 415 記載化合物 50 mg 及びトリエチルアミン 50 mg の塩化メチレン溶液に、アセチルクロリド 10 mg を加え、室温で 18 時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、溶媒を留去する。得られる粗生成物を高速液体クロマトグラフィー (10 mM 炭酸アンモニウム/メタノール = 80 : 20 ~ 5 : 95) で精製し、さらに実施例 4 (3) と同様に処理することにより、1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [[トランス-4- [N-アセチル-N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン・2 塩酸塩 (20 mg、収率 40%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 577 [M+H]⁺。

【0174】

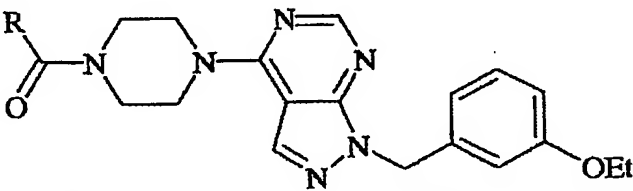
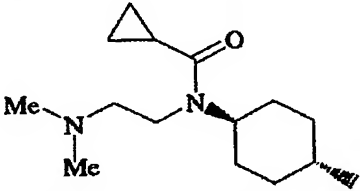
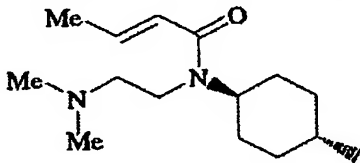
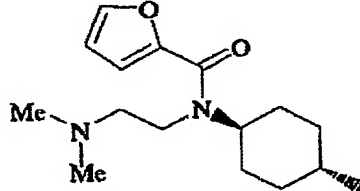
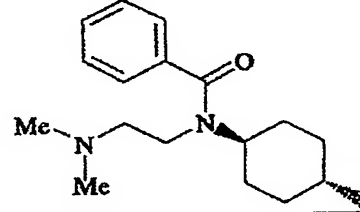
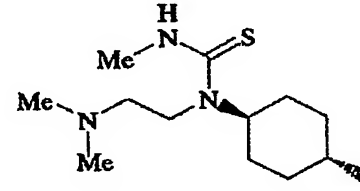
実施例 417 ~ 421

対応原料化合物を実施例 416 と同様に処理することにより、下記第 13 表記載の化合物を得る。

【0175】

【表 74】

第 13 表

		
実施例番号	R	物理恒数等
417**		アモルファス固体 MS(APCI)603[M+H] ⁺
418**		アモルファス固体 MS(APCI)603[M+H] ⁺
419**		アモルファス固体 MS(APCI)629[M+H] ⁺
420**		アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H] ⁺
421**		アモルファス固体 MS(APCI)608[M+H] ⁺

** : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0176】

実施例 422

実施例 410 記載化合物 40 mg のテトラヒドロフラン 1 mL の懸濁液に、炭酸カリウム 35 mg、ヨウ化エチル 9 μ L を順次加え、室温にて終夜攪拌する。反応液をクロロホルム 5 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 mL を加えて攪拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物を高速液体クロマトグラフィー（10 mM 炭酸アンモニウム／メタノール＝80：20～5：95）で精製し、得られる生成物を実施例 4（3）と同様に処理することにより、1-（3-エトキシベンジル）-4-〔4-〔〔トランス-4-（N-エチル-N-メチルアミノ）シクロヘキシル〕カルボニル〕ピペラジン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン・2 塩酸塩（13 mg、収率 31%）をアモルファス固体として得る。

MS（APCI） m/z ；506 $[M+H]^+$ 。

【0177】

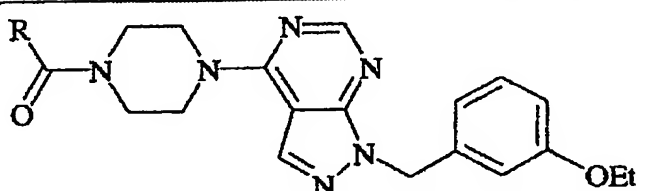
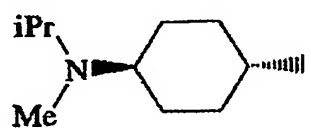
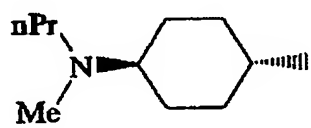
実施例 423～424

対応原料化合物を実施例 422 と同様に処理することにより、下記第 14 表記載の化合物を得る。

【0178】

【表 7 5】

第 1 4 表

		
実施例番号	R	物理恒数等
4 2 3 **		アモルファス固体 MS(APCI)520[M+H] ⁺
4 2 4 **		アモルファス固体 MS(APCI)520[M+H] ⁺

** : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基、nPr : n-プロピル基

iPr : イソプロピル基

【0179】

実施例 4 2 5

実施例 4 1 1 記載化合物 50 mg のジクロロメタン 1 mL の懸濁液に氷冷下、トリエチルアミン 44 μ L、塩化クロロアセチル 9 μ L を順次加え、氷冷下 2 時間攪拌する。氷冷下、2 M ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 0.3 mL 加え、室温にて終夜攪拌する。反応液をクロロホルム 3 mL で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 mL を加えて攪拌後、有機層を分離・濃縮する。得られる粗生成物を高速液体クロマトグラフィー（10 mM 炭酸アンモニウム/メタノール = 80 : 20 ~ 5 : 95）で精製することにより 1-（3-エトキシベンジル）-4-〔4-〔〔トランス-4-〔（N,N-ジメチルグリシル）アミノ〕シクロヘキシル〕カルボニル〕ピペラジン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン（21.5 mg、収率 37%）をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 549 [M+H]⁺。

【0180】

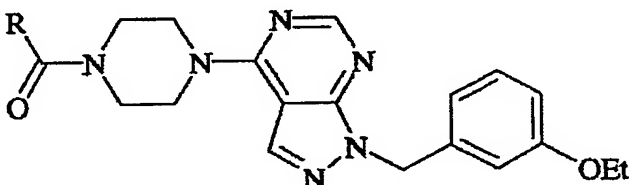
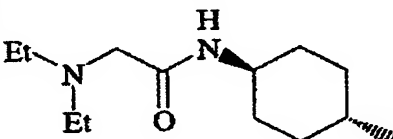
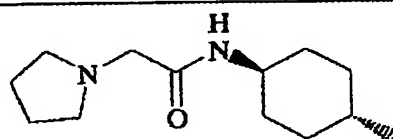
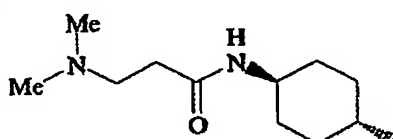
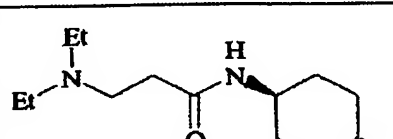
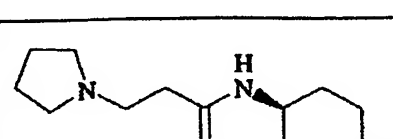
実施例 426～433

対応原料化合物を実施例 425と同様に処理することにより、下記第 15 表記載の化合物を得る。

【0181】

【表 76】

第 15 表 (その 1)

		
実施例番号	R	物理恒数等
426**		アモルファス固体 MS(APCI)577[M+H] ⁺
427**		アモルファス固体 MS(APCI)575[M+H] ⁺
428**		アモルファス固体 MS(APCI)563[M+H] ⁺
429**		アモルファス固体 MS(APCI)591[M+H] ⁺
430**		アモルファス固体 MS(APCI)589[M+H] ⁺

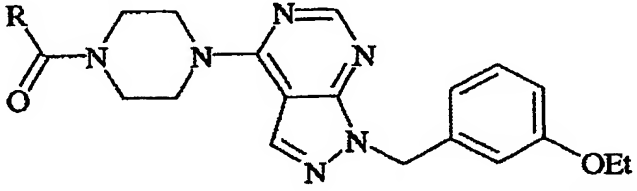
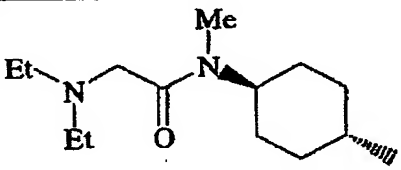
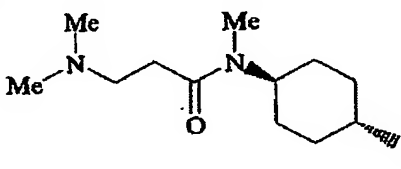
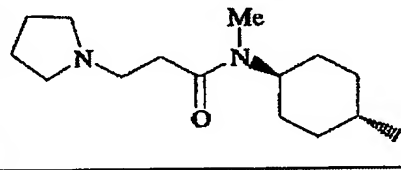
** : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0182】

【表77】

第15表 (その2)

		
実施例番号	R	物理恒数等
431		アモルファス固体 MS(ESI)591[M+H] ⁺
432		アモルファス固体 MS(ESI)577[M+H] ⁺
433		アモルファス固体 MS(ESI)603[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基

【0183】

実施例 434

実施例 411 記載化合物 40 mg のテトラヒドロフラン 1 mL の懸濁液にジメチルホルムアミド 0.2 mL、1,5-ジヨードペンタン 16.6 μ L、炭酸ナトリウム 28 mg を順次加え、70℃にて23時間攪拌する。放冷後、反応液をクロロホルム 3 mL で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 mL を加えて攪拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物を高速液体クロマトグラフィー (10 mM 炭酸アンモニウム/メタノール=80:20~5:95) で精製し、実施例 4 (3) と同様にして 1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[トランス-4-(1-ピペリジル)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・2塩酸塩 (15.4

mg、34%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 532 $[M+H]^+$ 。

【0184】

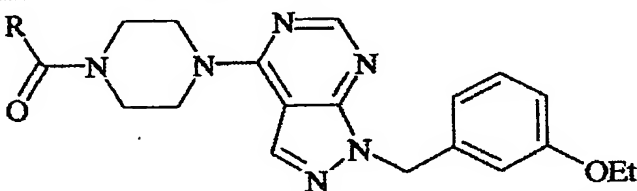
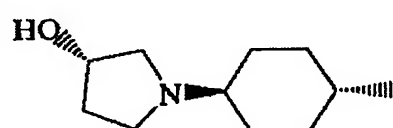
実施例 435

対応原料化合物を実施例 434と同様に処理することにより、下記第16表記載の化合物を得る。

【0185】

【表 78】

第 16 表

		
実施例番号	R	物理恒数等
435*		アモルファス固体 MS(APCI)534 $[M+H]^+$

*: フマル酸塩

Et: エチル基

【0186】

参考例 1

(1) アルゴン雰囲気下、4-フルオロ安息香酸エチル 20 g、N, N-ジメチルエチレンジアミン 20 g、炭酸カリウム 32.9 g のジメチルスルホキシド 200 mL 混合液を 3 日間 80℃ で攪拌後、室温に放冷して酢酸エチルと水を加えて攪拌する。混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した後、有機層から 10% 塩酸で塩基性成分のみを水層に抽出する。水層を酢酸エチルで洗浄、水層を 10% 水酸化ナトリウムで中和後、酢酸エチルで 3 回抽出し、硫酸ナトリウム乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物は NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグ

ラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝8：1～4：1）で精製することにより、4－[[2－（ジメチルアミノ）エチル]アミノ]安息香酸エチル（12.45 g、収率44%）を油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 237 [M+H]⁺。

(2) 4－[[2－（ジメチルアミノ）エチル]アミノ]安息香酸エチル 5 g、ピリジン 10 mL の塩化メチレン 20 mL 溶液に、氷冷下、塩化アクリロイル 2.55 mL を滴下し、室温で3時間攪拌する。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えて攪拌後、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（Flash 40M；バイオタージ製、クロロホルム／メタノール＝1：0～50：1）で精製することにより、4－[N－アクリロイル－N－[[2－（ジメチルアミノ）エチル]アミノ]安息香酸エチル（1.62 g、収率26%）を赤色油状物として得る。

(3) 上記(2)で得られる4－[N－アクリロイル－N－[[2－（ジメチルアミノ）エチル]アミノ]安息香酸エチル 1.62 g、50%ジメチルアミン水溶液 5 mL のアセトニトリル 20 mL 混合液を室温で1.5時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（Flash 40M、クロロホルム／メタノール＝1：0～50：1～クロロホルム／メタノール／アンモニア水＝25：1：0.1）で精製することにより、4－[N－[[3－（ジメチルアミノ）プロパノイル]－N－[[2－（ジメチルアミノ）エチル]アミノ]安息香酸エチル（1.78 g、収率95%）を赤色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 336 [M+H]⁺。

【0187】

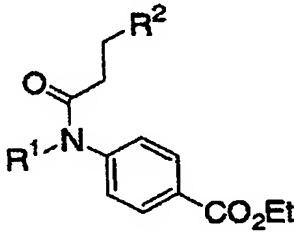


参考例 2～10

対応原料化合物を参考例1と同様に処理することにより、下記第17表記載の化合物を得る。

【0188】

【表 79】

第 17 表

			
参考例番号	R ¹	R ²	物理恒数等
2	Me ₂ N-CH ₂ CH ₂ -	NEt ₂	油状物 MS(APCI)364[M+H] ⁺
3	EtO-CH ₂ CH ₂ -	NMe ₂	油状物 MS(APCI)337[M+H] ⁺
4	EtO-CH ₂ CH ₂ -	NEt ₂	油状物 MS(APCI)365[M+H] ⁺
5	Ph-CH ₂ -	NMe ₂	油状物 MS(APCI)355[M+H] ⁺
6	Ph-CH ₂ -	NEt ₂	油状物 MS(APCI)383[M+H] ⁺
7	Ph-CH ₂ -		油状物 MS(APCI)381[M+H] ⁺
8	nPr	NMe ₂	油状物 MS(APCI)307[M+H] ⁺
9	nPr	NEt ₂	油状物 MS(APCI)335[M+H] ⁺
10	nPr		油状物 MS(APCI)333[M+H] ⁺

Me : メチル基、Et : エチル基、
 nPr : n-プロピル基、Ph : フェニル基

【0189】

参考例 11

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(参考例1(1)で得られる化合物) 200mg、塩化シクロプロパンカルボニル 115 μ Lの塩化メチレン 4mL溶液に、氷冷下、ピリジン 137 μ Lを滴下し、室温で23時間攪拌する。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えて攪拌後、クロロホルムで抽出し、濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hi-FLASHカラム;山善製、溶媒;クロロホルム/メタノール=1:0~89:11)で精製することにより、4-[N-(シクロプロピルカルボニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(209mg、収率81%)を黄色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 305 [M+H]⁺。

【0190】

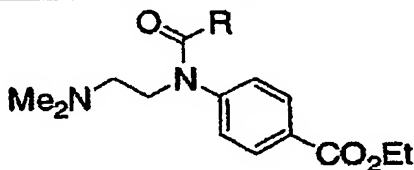





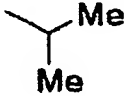
参考例 12~26

対応原料化合物を参考例11と同様に処理することにより、下記第18表記載の化合物を得る。

【0191】

【表 80】

第 18 表 (その 1)

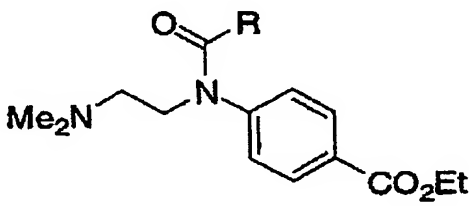

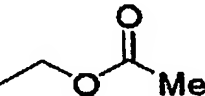
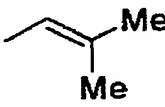
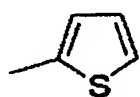
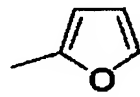

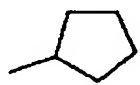
		
参考例番号	R	物理恒数等
12	 Me	油状物 MS(APCI)293[M+H] ⁺
13	 Me	油状物 MS(APCI)321[M+H] ⁺
14	 OMe	油状物 MS(APCI)309[M+H] ⁺
15	 OMe	油状物 MS(APCI)339[M+H] ⁺
16	—Me	油状物 MS(APCI)279[M+H] ⁺
17	 Me	油状物 MS(APCI)307[M+H] ⁺
18	 Me	油状物 MS(APCI)307[M+H] ⁺
19	t-Bu—	油状物 MS(APCI)321[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基、t-Bu: tert-ブチル基

【0192】

【表 81】

第 18 表 (その 2)

		
参考例番号	- R	物理恒数等
20		油状物 MS(APCI)305[M+H] ⁺
21		油状物 MS(APCI)337[M+H] ⁺
22		油状物 MS(APCI)319[M+H] ⁺
23		油状物 MS(APCI)347[M+H] ⁺
24		アモルファス固体 MS(APCI)331[M+H] ⁺
25		油状物 MS(APCI)335[M+H] ⁺
26		油状物 MS(APCI)333[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基、
t-Bu: tert-ブチル基

【0193】

参考例 27

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(参考例1(1)で得られる化合物) 200mg、イソシアン酸n-ブチル143 μ Lの塩化メチレン4mL溶液を室温で23時間攪拌後、イソシアン酸n-ブチル143 μ Lを追加して50℃で17時間加熱攪拌する。反応液を濃縮後、得られる粗生成物をゲルパーミエーションクロマトグラフィー(JAI GEL-Hカラム、クロロホルム)で精製することにより、4-[N-(ブチルカルバモイル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(179mg、収率63%)を黄色樹脂として得る。

MS (APCI) m/z; 336 [M+H]⁺。

【0194】

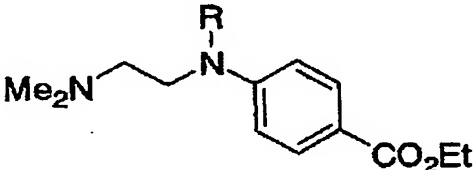
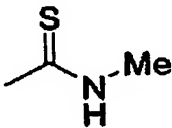
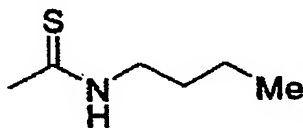
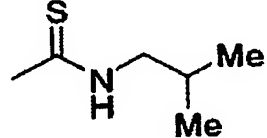
参考例 28~30

対応原料化合物を参考例27と同様に処理することにより、下記第19表記載の化合物を得る。

【0195】

【表 82】

第 19 表

		
参考例番号	-R	物理恒数等
28		油状物 MS(APCI)310[M+H] ⁺
29		油状物 MS(APCI)352[M+H] ⁺
30		油状物 MS(APCI)352[M+H] ⁺

Me : メチル基、Et : エチル基

【0196】

参考例 31

4-ベンジルアミノ安息香酸エチル 1.5 g の塩化メチレン 15 mL 溶液に氷冷下、塩化クロロアセチル 0.56 mL、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 1.54 mL を順次滴下し、1 時間攪拌する。同温でジエチルアミン 3 mL を加えて室温まで自然昇温し、12 時間攪拌する。反応液に水 10 mL を加えて有機層を分離した後に、水層をクロロホルム 5 mL で抽出し、先の有機層と合わせて濃縮する。得られる粗生成物を NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝6：1～3：1）で精製することにより、4-〔

N-(N', N'-ジエチルグリシル)-N-ベンジルアミノ]安息香酸エチル
(2.0 g、収率92%)を褐色液体として得る。

MS (APCI) m/z ; 369 $[M+H]^+$ 。

【0197】

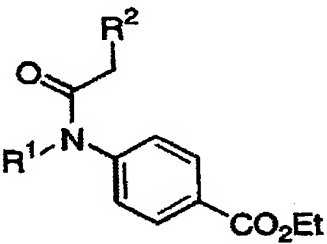

参考例 32~35

対応原料化合物を参考例 31と同様に処理することにより、下記第20表記載の化合物を得る。

【0198】

【表 83】

第20表

			
参考例番号	R ¹	R ²	物理恒数等
32	EtO-CH ₂ -CH ₂ -	NMe ₂	油状物 MS(APCI)323[M+H] ⁺
33	EtO-CH ₂ -CH ₂ -	NEt ₂	油状物 MS(APCI)351[M+H] ⁺
34	Ph-CH ₂ -	NMe ₂	油状物 MS(APCI)341[M+H] ⁺
35	Ph-CH ₂ -		油状物 MS(APCI)367[M+H] ⁺

Me:メチル基、Et:エチル基、Ph:フェニル基

【0199】

参考例 36

(1) 4-ホルミル安息香酸メチル 25 g の塩化メチレン 250 mL 溶液に、N

, N-ジメチルエチレンジアミン 67 g、酢酸 87 mL、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 50.6 g を順次加え、室温で終夜撹拌する。溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出する。あわせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去すると 4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル (31.9 g、収率 89%) を無色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 237 [M+H]⁺。

(2) クロロギ酸 p-ニトロフェニル 18.1 g の塩化メチレン 300 mL 溶液に、3-(ジメチルアミノ)プロパノール 14.2 mL を滴下し室温で 4 時間撹拌後、4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル 13.7 g、トリエチルアミン 25 mL を順次加え、室温で 1 日撹拌する。反応溶液を飽和炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物は NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Chromatorex NH シリカゲル、溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン = 1:1) で精製することにより、4-[[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]カルボニル]アミノ]メチル]安息香酸メチル (7.97 g、収率 38%) を無色油状物として得る。
MS (APCI) m/z ; 366 [M+H]⁺。

【0200】

参考例 37

4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル (参考例 36 (1) で得られる化合物) 200 mg の塩化メチレン 4 mL の溶液にプロピオン酸クロリド 110 μ L を加え、氷冷下ピリジン 137 μ L を滴下し、室温 4 時間撹拌する。反応液をクロロホルム 5 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加えて撹拌後、有機層を分離し、遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗成生物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100:0~90:10) で精製することにより、4-[[N-プロパノイル-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル (191 mg、収率 78%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 293 $[M+H]^+$ 。

【0201】

参考例 38～42

対応原料化合物を参考例 37と同様に処理することにより、下記第 21 表記載の化合物を得る。

【0202】

【表 84】

第 21 表

参考例番号	R	物理恒数等
38		油状物 MS(APCI)305[M+H] ⁺
39	Me	油状物 MS(APCI)321[M+H] ⁺
40	OMe	油状物 MS(APCI)309[M+H] ⁺
41	-NMe ₂	油状物 MS(APCI)308[M+H] ⁺
42	OMe	油状物 MS(APCI)339[M+H] ⁺

Me: メチル基

【0203】

参考例 43

4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル
(参考例 36 (1) で得られる化合物) 200 mg の塩化メチレン 4 mL の溶液
にイソシアン酸 n-ブチル 143 μ L を加え、室温で 4 時間攪拌する。反応液を

クロロホルム 5 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加えて
攪拌後、有機層を分離し、遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗生成物はシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝100：0～
90：10）で精製することにより、4-[[N-(ブチルカルバモイル)-N
-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル（261
mg、収率92%）を淡黄色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 336 $[M+H]^+$ 。

【0204】

参考例 44

4-ホルミル安息香酸メチル 300 mg の 1,2-ジクロロエタン 6 mL の溶
液にジエチルアミン 113 μ L を加え、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナト
リウム 581 mg、酢酸 261 μ L を加え、室温で 18 時間攪拌する。反応液を
クロロホルム 5 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加えて
攪拌後、有機層を分離し、遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗生成物は N
H シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝70：30～
40：60）で精製することにより、4-(ジエチルアミノメチル)安息香酸メ
チル（144 mg、収率60%）を油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 222 $[M+H]^+$ 。

【0205】

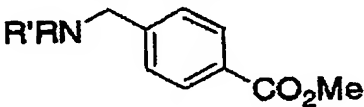

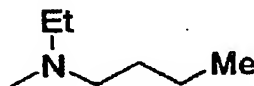
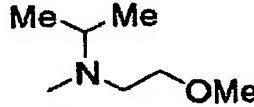
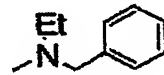
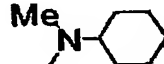
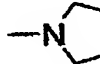
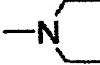
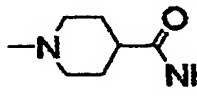
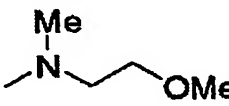
参考例 45～59

対応原料化合物を参考例 44 と同様に処理することにより、下記第 22 表記載
の化合物を得る。

【0206】

【表 85】

第 22 表 (その 1)

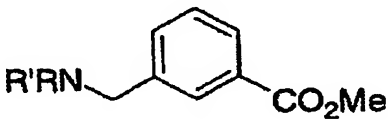

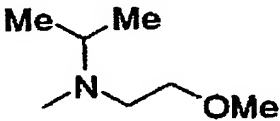

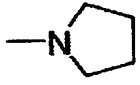
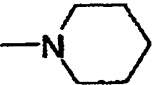
		
参考例番号	-NRR'	物理恒数等
45		油状物 MS(APCI)236[M+H] ⁺
46		油状物 MS(APCI)250[M+H] ⁺
47		油状物 MS(APCI)266[M+H] ⁺
48		油状物 MS(APCI)284[M+H] ⁺
49		油状物 MS(APCI)262[M+H] ⁺
50		油状物 MS(APCI)220[M+H] ⁺
51		油状物 MS(APCI)234[M+H] ⁺
52		油状物 MS(APCI)277[M+H] ⁺
53		油状物 MS(APCI)238[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基

【0207】

【表 86】

第 22 表 (その 2)

		
参考例番号	-NRR'	物理恒数等
54	-NMe ₂	油状物 MS(APCI)194[M+H] ⁺
55		油状物 MS(APCI)236[M+H] ⁺
56		油状物 MS(APCI)266[M+H] ⁺
57		油状物 MS(APCI)249[M+H] ⁺
58		油状物 MS(APCI)220[M+H] ⁺
59		油状物 MS(APCI)234[M+H] ⁺

Me : メチル基

【0208】

参考例 60

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル (参考例 1 (1) で得られる化合物) 200mg の 1,2-ジクロロエタン 4mL の溶液に イソブチルアルデヒド 384 μL を加え、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナ

トリウム 448 mg、酢酸 145 μ L を加え、室温 24 時間攪拌する。反応液をクロロホルム 5 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加えて攪拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝80：20～50：50）で精製することにより、4- [N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -N-イソブチルアミノ] 安息香酸エチル（239 mg、収率 97%）を淡黄色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 293 [M+H]⁺。

【0209】

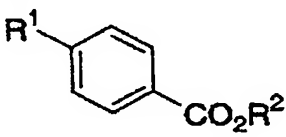
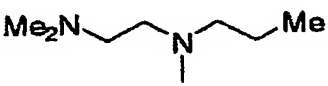
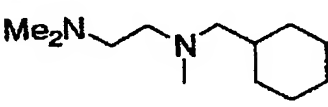
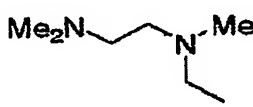
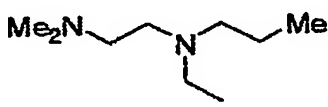
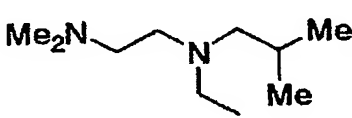
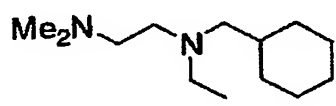
参考例 61～66

対応原料化合物を参考例 60 と同様に処理することにより、下記第 23 表記載の化合物を得る。

【0210】

【表 87】

第 23 表

			
参考例番号	R ¹	R ²	物理恒数等
6 1		Et	油状物 MS(APCI)279[M+H] ⁺
6 2		Et	油状物 MS(APCI)333[M+H] ⁺
6 3		Me	油状物 MS(APCI)251[M+H] ⁺
6 4		Me	油状物 MS(APCI)279[M+H] ⁺
6 5		Me	油状物 MS(APCI)293[M+H] ⁺
6 6		Me	油状物 MS(APCI)333[M+H] ⁺

Me : メチル基、Et : エチル基

【0211】

参考例 67

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル (参考例 1

(1) で得られる化合物) 3.0 g の塩化メチレン 30 mL の溶液に N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン 2.89 g を加え、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル 2.89 mL を加え、室温 24 時間攪拌する。反応液をクロロホルム 20 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL を加えて攪拌後、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=100:10:1) で分取し、次いでゲルパーミューションクロマトグラフィー (日本分析工業製、溶媒; クロロホルム) で精製し、4-[N-[N'-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸メチル (4.2 g、収率 84%) を淡黄色結晶として得る。

MS (APCI) m/z ; 394 $[M+H]^+$ 。

【0212】

参考例 68

(1) 4-ブromoメチル安息香酸メチル 22.8 g の N, N-ジメチルホルムアミド 450 mL 溶液に、50%ジメチルアミン水溶液 27 mL を滴下し、室温で 3 時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出する。あわせた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し得られる粗生成物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10:1) で精製することにより、4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸メチル (27.5 g、収率 99%) を褐色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 194 $[M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られる 4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸メチル 19.2 g に濃塩酸 66 mL、および水 167 mL を加え、終夜還流する。溶媒を減圧留去し得られる粗結晶をエーテルで洗浄し、4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸塩酸塩 (19.0 g、収率 88%) を無色粉末として得る。

MS (APCI) m/z ; 179 $[M+H]^+$ 。

【0213】

参考例 69

(1) 6-メチルニコチン酸メチル 6.3 g の四塩化炭素 100 mL の溶液に N-ブロモスクシンイミド 8.9 g、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル 342 mg を順次加え、6 時間加熱還流する。室温まで冷却後、ヘキサン 300 mL を加え、不溶物をろ去し、ろ液を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10：1）で精製した後、ヘキサンにて攪拌することにより 6-（ブロモメチル）ニコチン酸メチル（3.4 g、収率 35%）を無色結晶として得る。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 350 mg のテトラヒドロフラン 5 mL に 50% ジメチルアミン水溶液 3 mL を加え室温にて 10 分間攪拌する。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10：1）で精製することにより、6-（ジメチルアミノメチル）ニコチン酸メチル（276 mg、収率 93%）を無色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 195 $[M+H]^+$ 。

【0214】

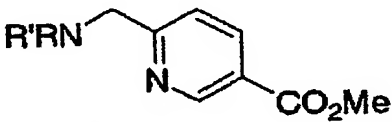

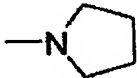


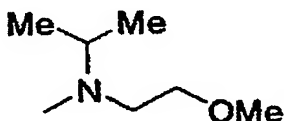
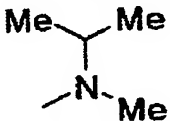
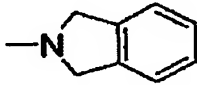
参考例 70～77

対応原料化合物を参考例 69 と同様に処理することにより、下記第 24 表記載の化合物を得る。

【0215】

【表 88】

第 24 表

		
参考例番号	-NRR'	物理恒数等
70		油状物 MS(APCI)209[M+H] ⁺
71	-NEt ₂	アモルファス固体 MS(APCI)223[M+H] ⁺
72		油状物 MS(APCI)221[M+H] ⁺
73		アモルファス固体 MS(APCI)235[M+H] ⁺
74		アモルファス固体 MS(APCI)250[M+H] ⁺
75		油状物 MS(APCI)267[M+H] ⁺
76		アモルファス固体 MS(APCI)223[M+H] ⁺
77		アモルファス固体 MS(APCI)269[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基

【0216】

参考例 78

(1) 4-ヒドロキシ安息香酸エチル 15.3 g の N, N-ジメチルホルムアミド 150 mL 溶液に、塩化 2-ジメチルアミノエチル塩酸塩 15.9 g、炭酸カリウム 43.2 g を順次加え、110℃で終夜攪拌する。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出する。あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、得られる粗生成物は、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=10:1）で精製することにより、4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]安息香酸エチル（14.1 g、収率 65%）を褐色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 238 $[M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 14.1 g に濃塩酸 40 mL、および水 100 mL を加え、終夜還流する。溶媒を減圧留去し得られる粗結晶を、メタノール/エーテルで洗浄し、4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]安息香酸塩酸塩（14.1 g、収率 56%）を褐色粉末として得る。

MS (APCI) m/z ; 210 $[M+H]^+$ 。

【0217】

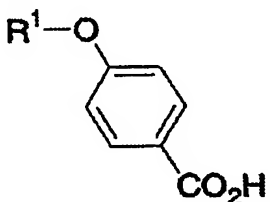
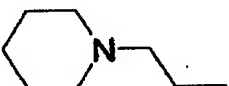
参考例 79

対応原料化合物を参考例 78 と同様に処理することにより、下記第 25 表記載の化合物を得る。

【0218】

【表 89】

第 25 表

		
参考例番号	R	物理恒数等
79		微黄色アモルファス粉末 MS(APCI)250[M+H]

Me: メチル基

【0219】

参考例 80

(1) メタノール 30 mL の溶液に氷冷下、塩化チオニル 1.33 mL を滴下し 10 分間攪拌する。4-ヒドロキシけい皮酸 3.0 g 加え、室温 4 日間攪拌する。反応液を濃縮し、酢酸エチル 50 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶することにより 4-ヒドロキシけい皮酸メチル (2.86 g、収率 88%) を淡黄色結晶として得る。

融点 136.5-137℃。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 1.53 g の N, N-ジメチルホルムアミド 25 mL の溶液に 3-クロロプロピルジメチルアミン塩酸塩 1.69 g、炭酸カリウム 3.12 g、ヨウ化テトラブチルアンモニウム 105 mg を順次加えた後、80℃ 17 時間攪拌する。放冷後水 100 mL 加え酢酸エチル 150 mL で 2 回抽出する。分離した有機層を水 150 mL で 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去することにより トランス-3-[4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル]アクリル酸メチル (2.07

g、収率92%)を淡黄色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 264 [M+H]⁺

(3) 上記(2)で得られる化合物2.07gのメタノール15mLの溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液15mLを加え室温15時間攪拌する。反応液を濃縮し、1規定塩酸水にて中和しpH7とする。メタノールを加えて攪拌晶析することによりトランス-3-[4-[3-(ジメチルアミノ)プロピルオキシ]フェニル]アクリル酸(1.93g、収率98%)を無色結晶として得る。

融点191-193℃。

【0220】

参考例81

(1) 4-(アミノメチル)安息香酸メチル5.08gを塩化メチレン30mLに溶かし、氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル6.4gを加えて、室温まで昇温し24時間攪拌する。塩化メチレン20mLで希釈し、水40mLを加えて攪拌する。静置後、有機層を分離し、濃縮することにより、粗生成物として4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]安息香酸メチルエステルを得る。

(2) 上記(1)で得られる化合物1.5gをテトラヒドロフラン15mLに溶かし、氷冷下、水素化ナトリウム407mgを加え、室温に昇温して30分攪拌する。氷冷下、ヨウ化エチル2.26mLを滴下し、60度で1時間攪拌する。室温まで降温し、酢酸エチル10mLで希釈し、水20mLを加えて攪拌する。静置後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=20:1)で生成することにより、4-[N-エチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)]アミノメチル]安息香酸メチルエステル(929mg、収率56%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 294 [M+H]⁺。

【0221】

参考例82

(1) 4-ヒドロキシベンズアルデヒド610mgのN,N-ジメチルホルムア

ミド 20 mL の溶液に塩化 2-ジメチルアミノエチル塩酸塩 1.08 g、炭酸カリウム 2.0 g を順次加えた後、室温 18 時間攪拌する。酢酸エチル 100 mL を加え、水、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=20:1~10:1）で精製することにより、4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド（640 mg、収率 66%）を淡黄色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 194 $[M+H]^+$ 。

(2) ジメチルホスホノ酢酸 *tert*-ブチル 807 mg のテトラヒドロフラン 20 mL の溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウム 144 mg を加え 30 分間攪拌する。上記 (1) で得られる化合物 580 mg のテトラヒドロフラン 10 mL の溶液を加え室温 1 時間攪拌する。氷水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=20:1）で精製することにより、トランス-3-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]アクリル酸 *tert*-ブチルエステル（920 mg、収率 100%）を無色結晶として得る。

MS (APCI) m/z ; 292 $[M+H]^+$ 。

(3) 上記 (2) で得られる化合物 880 mg の 4 規定塩酸ジオキササン溶液 10 mL を室温 6 時間攪拌する。ジエチルエーテルで希釈し、析出晶をろ取しジエチルエーテルにて洗浄することにより、トランス-3-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]アクリル酸塩酸塩（750 mg、収率 91%）を無色結晶として得る。

MS (APCI) m/z ; 236 $[M+H]^+$ 。

【0222】

参考例 83

(1) アルゴン雰囲気下、メタノール 90 mL に塩化チオニル 8.7 mL を -30℃ で 15 分間かけて滴下する。終了後、-20℃ にて 0.5 時間攪拌した後、3-アミノ-4-メトキシ安息香酸 5.0 g を加え同温にて 15 分間攪拌した後、室温で 3 日間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣結晶をメタノール/エーテ

ルで洗浄して 3-アミノ-4-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩 (6.25 g、収率 96%) を無色結晶 (融点 213-215℃) として得る。

MS (APCI) m/z ; 182 $[M+H]^+$ 。

(2) 上記で得られる 3-アミノ-4-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩 1.08 g のテトラヒドロフラン 10 mL 懸濁液に、ピリジン 2.4 mL、塩化メタンスルホニル 0.56 mL を順次加え、室温で 30 分間攪拌する。反応液に水を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を珪藻土カラムで処理した後、減圧濃縮する。得られる残渣をエーテル/ヘキサンから再結晶し、3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシ安息香酸メチル (1.08 g、収率 69%) を結晶として得る。

MS (APCI) m/z ; 258 $[M-H]^-$ 。

(3) 3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシ安息香酸メチル (上記 (2) で得られる化合物) 260 mg、炭酸カリウム 222 mg、2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 414 mg のジメチルスルホキシド 2 mL の混合液を 2.5 時間激しく攪拌する。反応液に水を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に NH シリカゲルショートカラムで濾過後、減圧濃縮する。得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (HIF FLASH カラム; 山善製、溶媒; クロロホルム/メタノール = 1:0~95:5) で精製し、塩酸酢酸エチル溶液で塩酸塩とし、3-[N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(メタンスルホニル)アミノ]-4-メトキシ安息香酸塩酸塩 (228 mg、収率 93%) を無色樹脂として得る。

MS (APCI) m/z ; 359 $[M+H]^+$ 。

【0223】

参考例 84

(1) バニリン 76.1 g の N, N-ジメチルホルムアミド 500 mL 溶液に、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 130 g、ヨウ化ナトリウム 7.5 g、および炭酸カリウム 207 g を順次加え、80℃で 15 時間攪拌する。溶媒を減圧留去して、残渣を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、残渣にジイソプロピルエーテルを加え、ろ

取することにより、3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンズアルデヒド(112.6 g、収率85%)を黄橙色結晶として得る。

MS (APCI) m/z ; 266 [M+H]⁺。

(2) ホスホノ酢酸トリエチル37.0 gのテトヒドロフラン150 mL溶液に、氷冷下、62%水素化ナトリウム6.4 gを加え、0.5時間攪拌する。これに上記(1)で得られる化合物40.0 gのテトラヒドロフラン140 mL溶液を滴下し、同温で2時間攪拌する。反応溶液を酢酸エチル500 mLで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、得られる粗生成物にジイソプロピルエーテルを加えて、ろ取することによりトランス-3-[3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル]アクリル酸エチル(46.2 g、収率91%)を黄橙色結晶として得る。

MS (APCI) m/z ; 336 [M+H]⁺。

(3) 上記(2)で得られる化合物43.3 gのメタノール250 mL溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液100 mLを加え、室温で終夜攪拌する。溶媒を減圧留去後、反応液を中和し析出結晶をろ取する。粗結晶をエタノールに懸濁させ不溶物を濾去後、再結晶することによりトランス-3-[3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル]アクリル酸(34.8 g、収率88%)を黄色結晶として得る。

MS (APCI) m/z ; 308 [M+H]⁺。

【0224】

参考例 85

(1) -30℃冷却下、メタノール1500 mLに塩化チオニル254 mLを約1時間かけて滴下する。終了後、室温にて0.5時間攪拌した後、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸500.0 gを加え室温にて17時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸ジメチル545.0 gを得る。

MS (APCI) m/z : 201 [M+H]⁺.

(2) 上記(1)で得られるトランス-シクロヘキサン-1, 4-ジカルボン酸ジメチル 150.0 g をテトラヒドロフラン 1500 mL に溶解し、氷冷下、28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 149 g と水 13.2 g の混合溶液を滴下する。反応液を室温に戻し 3.5 時間攪拌した後、ヘキサン 1500 mL を注ぎ、析出物を濾取する。続いて、得られる析出物を氷冷下、濃塩酸 50 mL、水 450 mL、およびクロロホルム 1000 mL の混合溶液に加え、室温にて 20 分間攪拌後、クロロホルム層を分取し、水層をクロロホルムで抽出する。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-シクロヘキサン-1, 4-ジカルボン酸モノメチル 106.0 g を得る。

MS (ESI) m/z : 185 [M-H]⁻.

(3) 上記(2)で得られるトランス-シクロヘキサン-1, 4-ジカルボン酸モノメチル 100.0 g を *tert*-ブタノール 1000 mL に溶解し、ジフェニルリン酸アジド 155 g およびトリエチルアミン 78.6 mL を加えた後、約 60℃ で 1 時間加熱し、さらに 17 時間加熱環流する。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をメタノール 250 mL に溶解し水 750 mL を加えた後、氷冷下攪拌する。0.5 時間後、析出物を濾取して、水-メタノール (3:1) 1000 mL およびヘキサンにて順次洗浄後、乾燥し、トランス-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 117.0 g を得る。

MS (APCI) m/z : 275 [M+H]⁺.

【0225】

参考例 86

(1) 参考例 85 で得られる化合物 234.0 g をジオキサン 500 mL に溶解し、4 規定塩酸ジオキサン溶液 500 mL を加え、室温にて 19 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩 121.9

gを得る。

MS (APCI) m/z : 158 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られるトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩 93.0 gをメタノール 1000 mLに溶解し、35%ホルムアルデヒド水溶液 95.4 mL、酢酸ナトリウム 39.4 gおよび10%パラジウム-炭素 10 gを加え、常圧水素雰囲気下、室温にて3.5時間攪拌する。不溶物をセライトで濾去し、濾液を減圧下濃縮後、得られる残渣に20%炭酸カリウム水溶液 500 mLを注ぎ、クロロホルムで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムおよび炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=2/1）にて精製し、トランス-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸メチル 87.3 gを得る。

MS (APCI) m/z : 186 [M+H]⁺。

(3) 上記(2)で得られる化合物 27.6 gをジオキサン 300 mLおよび水 100 mLに溶解し、6規定塩酸 50 mL加え、4時間加熱還流する。6規定塩酸 50 mLを追加しさらに1時間加熱還流する。反応液を減圧下濃縮し、トルエンにて共沸操作を行った後、得られる残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁する。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄、乾燥し、トランス-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 27.5 gを得る。

MS (APCI) m/z : 172 [M+H]⁺。

【0226】

参考例 87

(1) 参考例 86 (1)で得られる化合物 10 g、1,4-ジヨードブタン 19.2 g、炭酸ナトリウム 16.4 gをテトラヒドロフラン 300 mL-N, N-ジメチルアセトアミド 60 mLに懸濁し、70℃で20時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/5）にて精製し、トランス-4-（1-ピロリジニル）

シクロヘキサンカルボン酸メチル 10.9 g を得る。

MS (APCI) m/z : 212 $[M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 10.9 g のジオキサン 150 mL 溶液に、2 規定塩酸 80 mL を加え、メタノールを留去しながら 110℃ で 3 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、トランス-4-(1-ピロリジニル) シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 11.1 g を得る。

MS (APCI) m/z : 198 $[M+H]^+$ 。

【0227】

参考例 88

(1) 参考例 86 (1) で得られる化合物 47.5 g、ビス(2-クロロエチル)エーテル 34.5 mL、炭酸ナトリウム 77.9 g、およびヨウ化ナトリウム 88 g をテトラヒドロフラン 1400 mL および N,N-ジメチルアセトアミド 280 mL に懸濁し、18 時間還流する。ビス(2-クロロエチル)エーテル 23 mL、ヨウ化ナトリウム 22 g を反応液に加え、更に 6 時間還流する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/30 に続き、酢酸エチル/ヘキサン = 1/5、更に 1/3) にて精製し、トランス-4-モルホリノシクロヘキサンカルボン酸メチル 53.9 g を得る。

MS (APCI) m/z : 228 $[M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 53.8 g のジオキサン 750 mL 溶液に、2 規定塩酸 400 mL を加え、メタノールを留去しながら 110℃ で 4 時間攪拌する。反応液を濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、トランス-4-モルホリノシクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 54.8 g を得る。

MS (APCI) m/z : 214 $[M+H]^+$ 。

【0228】

参考例 89

(1) トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸 6. 29 g をメタノール 32 mL に懸濁し、氷冷下、塩化チオニル 6 mL を滴下する。反応液を室温に戻し一晩攪拌後、反応液を減圧濃縮することにより、トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 8. 69 g を得る。

MS (APCI) m/z : 172 $[M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られる化合物 8. 69 g をジクロロメタン 400 mL に懸濁し、トリエチルアミン 11. 2 mL を加え、室温にて数分攪拌後、氷冷下、35%ホルムアルデヒド水溶液 15. 9 mL およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 25. 43 g を加える。反応液を室温に戻し2時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、トランス-4-(ジメチルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 7. 42 g を得る。

MS (APCI) m/z : 200 $[M+H]^+$ 。

(3) 上記(2)で得られる化合物 7. 41 g をジオキサン 140 mL に溶解し、2規定塩酸 70 mL を加え、3時間加熱環流する。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をトルエンにて共沸後、乾燥し、トランス-4-(ジメチルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 8. 45 g をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z : 186 $[M+H]^+$ 。

【0229】

参考例 90

(1) 60%油性水素化ナトリウム 33. 6 g をテトラヒドロフラン 600 mL に懸濁し、氷冷下、ホスホノ酢酸トリエチル 188. 4 g のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液を滴下する。同冷却下 0. 5 時間攪拌後、ピリジン-4-カルバルデヒド 75. 00 g のテトラヒドロフラン 100 mL を滴下し、1 時間攪拌する。同冷却下、反応液に氷水 1000 mL を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣を少量のジイソプロピ

ルエーテルに氷冷下懸濁し、析出物を濾取する。ジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで順次洗浄後、乾燥し、3-(4-ピリジル)アクリル酸エチル 77.53 g を得る。

MS (APCI) m/z : 178 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られる化合物 28.00 g を酢酸 280 mL に溶解し、酸化白金 1.80 g を加え、水素雰囲気下、室温で 24 時間振盪する。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮する。得られる残渣をジオキサン 200 mL に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン 200 mL を加えた後、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取する。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、3-(4-ピペリジル)プロピオン酸エチル・塩酸塩 33.50 g を得る。

MS (APCI) m/z : 186 [M+H]⁺。

【0230】

参考例 91

(4-ピリジル)酢酸エチル 50.00 g を酢酸 500 mL に溶解し、酸化白金 3.44 g を加え、水素雰囲気下、室温にて 20 時間振盪する。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮する。得られる残渣をジオキサン 200 mL に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン 400 mL を加えた後、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取する。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、(4-ピペリジル)酢酸エチル・塩酸塩 61.80 g を得る。

MS (APCI) m/z : 172 [M+H]⁺。

【0231】

参考例 92

(1) 3-(4-ピペリジル)プロピオン酸エチル・塩酸塩(参考例 90 で得られる化合物) 70.83 g をエタノール 700 mL に溶解し、2-ヨードプロパン 38.2 mL および炭酸カリウム 132.3 g を加え、6 時間加熱環流する。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮する。得られる残渣を酢酸エチル 800 mL で希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を

減圧下留去する。得られる残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝20／1～9／1）にて精製し、3-（1-イソプロピルピペリジン-4-イル）プロピオン酸エチル57.13gを得る。

MS (APCI) m/z : 228 $[M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られる化合物57.12gをジオキサン1200mLに溶解し、2規定塩酸600mLを加え、3時間加熱環流する。反応液を減圧濃縮し、ジオキサンにて共沸操作を行った後、得られる残渣をジエチルエーテルおよびジイソプロピルエーテル（1：1）500mLに懸濁する。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルにて洗浄、乾燥し、3-（1-イソプロピルピペリジン-4-イル）プロピオン酸・塩酸塩55.36gを得る。

MS (APCI) m/z : 200 $[M+H]^+$ 。

【0232】

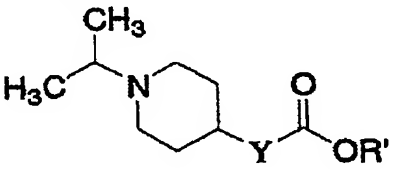
参考例93～94

対応原料化合物を参考例92(1)及び(2)と同様に処理することにより、下記第26表記載の化合物を得る。

【0233】

【表 90】

第 26 表

			
参考例番号		$-Y-COO-R'$	物理恒数等
93	(1)	$-CH_2COOC_2H_5$	MS(APCI)214[M+H] ⁺
	(2)	$-CH_2COOH$	塩酸塩 MS(APCI)200[M+H] ⁺
94	(1)	$-COOC_2H_5$	MS(APCI)186[M+H] ⁺
	(2)	$-COOH$	塩酸塩 MS(APCI)172[M+H] ⁺

【0234】

参考例 95

(1) 参考例 91 で得られる化合物 5.00 g、4-クロロピリジン・塩酸塩 3.62 g、およびトリエチルアミン 10.1 mL をキシレン 130 mL に懸濁し、20 時間加熱還流する。反応液を水冷後、不溶物を濾去する。濾液を減圧下濃縮し、得られる残渣をクロロホルムで希釈後、水で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝4／1）にて精製し、[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イル] 酢酸エチル 4.15 g を得る。
MS (APCI) m/z : 249 [M+H]⁺。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 4.15 g をジオキサン 200 mL に溶解し、1 規定塩酸 70 mL を加え、4 時間加熱還流する。反応液を減圧下濃縮後、得られる残渣を凍結乾燥することにより、[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4

ール] 酢酸・塩酸塩 3.90 g を得る。

MS (APCI) m/z : 221 $[M+H]^+$ 。

【0235】

参考例 96

(1) イソニペコチン酸エチル 1.57 g、プロピオンアルデヒド 1.0 g、10%パラジウム炭素 500 mg のメタノール 20 mL 混合液を水素雰囲気下、室温で 2 時間激しく攪拌する。水素をアルゴンに置換した後、反応液中のパラジウム炭素を濾別し、メタノール 100 mL で洗浄した後、該洗液と濾液とをあわせて溶媒を留去する。得られる残渣をエタノール 20 mL に溶解し、4 規定塩酸ジオキサン溶液 20 mL を加えた後、溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール／エーテルから結晶化することにより、1-プロピルピペリジン-4-カルボン酸エチル塩酸塩 (1.81 g、収率 77%) を無色結晶として得る。

融点 114-117℃

(2) 上記 (1) で得られる化合物 1.79 g、濃塩酸 20 mL の混合液を 2 時間加熱還流する。反応液を室温まで放冷後、減圧濃縮する。残渣にエーテルを加えて攪拌後、分離した上澄みのエーテル層を除去し、残渣をエタノール／エーテルから結晶化して 1-プロピルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩 (1.11 g、収率 70%) を無色結晶として得る。

融点 222-224℃。

【0236】

参考例 97

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンズアルデヒド 300 mg の塩化メチレン 4 mL の溶液にクロロギ酸 2-メトキシエチル 234 μ L を加え、氷冷下ピリジン 252 μ L を滴下し、50 度 2 日間攪拌する。反応液をクロロホルム 5 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加えて攪拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム／メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) で精製することにより、4-[N-[(2-メトキシエトキシ)カルボニル]-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ]ベンズアルデヒド (290 mg、収率 63

%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 294 [M+H]⁺。

【0237】

参考例 98

テレフタル酸モノメチルクロリド 500 mg、N, N-ジメチルエチレンジアミン 178 mg、ジイソプロピルエチルアミン 650 mg の塩化メチレン 5.0 mL 溶液を、室温で終夜攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水を加えて攪拌後、有機層を分離し溶媒を留去する。得られる粗生成物は、NH-シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=9:1）で精製することにより、4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]カルボニル]安息香酸メチル (355 mg、収率 70%) を黄色結晶として得る。
MS (APCI) m/z ; 251 [M+H]⁺。

【0238】

参考例 99

アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム 1.19 g をテトラヒドロフラン 50 mL に懸濁し、氷冷下、(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)酢酸エチル (参考例 93-(1) で得られる化合物) 6.43 g をテトラヒドロフラン 50 mL に溶かした溶液を 15 分間かけて滴下し、室温まで昇温し、1.5 時間攪拌する。氷冷下、水 1.2 mL、2 規定の水酸化ナトリウム水溶液 2.4 mL、水 2.4 mL を順次加えて室温まで昇温し、2 時間攪拌する。硫酸マグネシウムを加えて 10 分間攪拌後、濾過し、溶液を濃縮する。得られる粗生成物を NH-シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=1:1）で生成することにより、2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エタノール (5.09 g、収率 99%) を無色油状物として得る。
MS (APCI) m/z ; 172 [M+H]⁺。

【0239】

参考例 100

アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム 3.29 g をテトラヒドロフラン 160 mL に懸濁し、氷冷下、1-イソプロピルピペリジン-4-カルボン酸

エチル (参考例 94 (1) で得られる化合物) 5.00 g を加えて、室温まで昇温し、14 時間攪拌する。氷冷下、水 3.3 mL、2 規定の水酸化ナトリウム水溶液 6.6 mL、水 6.6 mL を順次加えて室温まで昇温し、1 時間攪拌する。硫酸マグネシウムを加えて 10 分間攪拌後、濾過し、溶液を濃縮する。得られる粗生成物を NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1) で生成することにより、(1-イソプロピルピペリジン-4-イル) メタノール (3.75 g、収率 99%) を無色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 158 $[M+H]^+$ 。

【0240】

参考例 101

1-メチル-2-イミダゾールカルバルデヒド 10 g のエタノール 80 mL、テトラヒドロフラン 80 mL 混合溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 4.2 g を氷冷下で加えた後、室温で 2 時間攪拌する。溶媒を留去後、残渣をクロロホルムに溶かし飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し得られる粗生成物に、ジイソプロピルエーテルを加え、析出結晶をろ取することにより、(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メタノール (9.9 g、収率 98%) を無色結晶として得る。

MS (APCI) m/z ; 113 $[M+H]^+$ 。

【0241】

参考例 102

(1) 4-[[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル] 安息香酸メチル (参考例 81 (1) で得られる化合物) 2.0 g をテトラヒドロフラン 20 mL に溶かし、氷冷下、水素化ナトリウム 0.9 g を加え、室温で 30 分攪拌する。氷冷下、ヨウ化メチル 2.3 mL を滴下し、室温で 3 時間攪拌する。酢酸エチルで希釈し水で洗浄後、溶媒を減圧濃縮し、4-[[N-メチル-N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル] 安息香酸メチル (1.9 g、収率 94%) を黄色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 280 $[M+H]^+$ 。

(2) 前記(1)で得られる化合物1.5gのメタノール5.0mL液に、4規定塩酸/ジオキサン10.0mLを加え、室温で1時間攪拌する。エーテル希釈後、析出結晶をろ取することにより、4-[(メチルアミノ)メチル]安息香酸メチル(0.89g、収率78%)を無色結晶として得る。

MS (APCI) m/z ; 180 [M+H]⁺。

(3) 前記(2)で得られる化合物100mg、2-(ジエチルアミノ)エチルクロリド塩酸塩160mg、炭酸カリウム260mgのN,N-ジメチルホルムアミド3.0mL懸濁液を80℃で3時間攪拌する。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10:1)で精製することにより、4-[[N-メチル-N-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]カルボニル]アミノ]メチル]安息香酸メチル(94mg、収率64%)を黄色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 323 [M+H]⁺。

【0242】

参考例103

(1) 5-アミノフラン-2-カルボン酸メチル1.0g、ピリジン1.2mLの塩化メチレン6.0mL溶液に、氷冷下、シクロプロパンカルボニルクロリド0.78mLを滴下し、室温で2時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3:1)で精製することにより、5-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]フラン-2-カルボン酸メチル(0.82g、収率56%)を無色結晶として得る。

MS (APCI) m/z ; 210 [M+H]⁺。

(2) 前記(1)で得られる化合物200mg、2-(ジメチルアミノ)エチルクロリド塩酸塩275mg、炭酸カリウム530mgのN,N-ジメチルホルムアミド3.0mL懸濁液を80℃で3時間攪拌する。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10:1) で精製することにより、5-[N-(シクロプロピルカルボニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]フラン-2-カルボン酸メチル (196 mg、収率73%) を無色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 281 [M+H]⁺。

【0243】

参考例104

(1) 2-ニトロチオフェン-4-カルボン酸10 gのエタノール50 mL溶液に、氷冷下、塩化チオニル5.0 mLを滴下し、室温で終夜攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し得られる粗生成物を精製することなく、鉄粉16 g、塩化アンモニウム16 g、エタノール100 mL、水100 mLを加え、2時間加熱還流する。反応液を酢酸エチルで希釈し不溶物をろ去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、5-アミノチオフェン-3-カルボン酸エチル (6.34 g、収率65%) を褐色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 172 [M+H]⁺。

(2) 前記(1)で得られる化合物5.62 g、二炭酸ジ-tert-ブチル15.8 g、ピリジン6.4 mL、4-(ジメチルアミノ)ピリジン0.4 g、の塩化メチレン50 mL溶液を室温で3時間攪拌する。反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し得られる残渣に、炭酸セシウム22 g、エタノール50 mLを加え、80℃で終夜攪拌する。不溶物をろ去後、水で希釈し析出する結晶をろ取することにより5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]チオフェン-3-カルボン酸エチル (6.07 g、収率68%) を褐色結晶として得る。

MS (APCI) m/z ; 272 [M+H]⁺。

(3) 前記(2)で得られる化合物1.5 g、2-(ジメチルアミノ)エチルクロリド塩酸塩1.5 g、炭酸カリウム3.0 gのN,N-ジメチルホルムアミド15 mL懸濁液を80℃で3時間攪拌する。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで

抽出し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50：1）で精製することにより5- [N- (tert-ブトキシカルボニル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] チオフェン-3-カルボン酸エチル (1.53 g、81%) を褐色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 343 [M+H]⁺。

(4) 上記(3)で得られる化合物に、メタノール5.0 mL、4規定塩酸／ジオキサン10.0 mLを加え、室温で3時間攪拌する。溶媒を減圧留去し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10：1）で精製することにより、5- [[2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] チオフェン-3-カルボン酸エチル (0.75 g、収率56%) を褐色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 243 [M+H]⁺。

(5) 前記(4)で得られる化合物50 mg、ピリジン33 mgの塩化メチレン3 mL溶液に、氷冷下、アセチルクロリド24 mgを滴下し、室温で終夜攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1：1）で精製することにより、5- [N-アセチル-N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] チオフェン-3-カルボン酸エチル (46 mg、収率79%) を黄色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 285 [M+H]⁺。

【0244】

参考例105

5- [[2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] チオフェン-3-カルボン酸エチル (参考例104 (4)で得られる化合物) 50 mg、イソシアン酸n-ブチル31 mgのクロロホルム3 mL溶液を、60℃で終夜攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1：1）で精製することにより、5-[N-(ブチルカルバモイル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]チオフェン-3-カルボン酸エチル（58mg、収率82%）を黄色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 342 [M+H]⁺。

【0245】

参考例106

5-(エトキシカルボニル)チオフェン-2-カルボン酸 (W09603380に従い合成される化合物) 250mgに塩化メチレン3.0mL、N,N-ジメチルエチレンジアミン100mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール205mg、トリエチルアミン610mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩290mgを順次加え、室温で終夜撹拌する。反応液をクロロホルムで希釈後、飽和重曹水を加えて撹拌後、有機層を分離し、溶媒を留去する。得られる粗生成物を、NH-シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、5-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]カルボニル]チオフェン-2-カルボン酸エチル（160mg、収率53%）を褐色結晶として得る。

MS (APCI) m/z ; 271 [M+H]⁺。

【0246】

参考例107

(1) アルゴン雰囲気下、4-フルオロ安息香酸tert-ブチル2.14g、1-(2-アミノエチル)ピロリジン1mLの混合液を1日間120℃で撹拌する。室温まで放冷後、酢酸エチルと水を加え混合液を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を遠心濃縮機で減圧濃縮する。得られる粗生成物はNHシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝8：1～4：1）で精製することにより、4-[[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ]安息香酸tert-ブチル（1.62g、収率51%）を油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 291 [M+H]⁺。

(2) 上記で得られる 4-[[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ]安息香酸 *tert*-ブチル 96 mg、ピリジン 67 μ L のクロロホルム 1 mL 溶液に、氷冷下、塩化アセチル 47 μ L を加え、室温で 1 日間攪拌する。反応液にクロロホルムを加え希釈後、飽和重曹水で洗浄し、洗浄液はクロロホルムで 2 回再抽出してすべての有機層を合わせ、遠心濃縮機で溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物を NH シリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 3）で精製することにより、4-[N-アセチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ]安息香酸 *tert*-ブチル (37 mg、収率 33%) を無色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 333 [M+H]⁺。

【0247】

参考例 108

(1) オキサリルクロリド 2.0 mL をジクロロメタン 120 mL に溶解し、ドライアイス-アセトンにて冷却下、ジメチルスルホキシド 3.3 mL のジクロロメタン 15 mL 溶液を滴下する。同冷却下 10 分間攪拌後、参考例 100 で得られる (1-イソプロピルピペリジン-4-イル) メタノール 3.00 g のジクロロメタン 30 mL 溶液を約 15 分間かけて滴下する。終了後、反応液を同冷却下 2 時間攪拌し、トリエチルアミン 13.3 mL を 10 分間かけて滴下する。反応液を室温に戻しながら 1 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぐ。ジクロロメタンにて抽出し、溶媒を減圧下留去する。水層を酢酸エチルにて抽出し、ジクロロメタン抽出残渣を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、粗精製物として 1-イソプロピルピペリジン-4-カルバルデヒド 1.96 g を得る。

MS (APCI) m/z ; 156 [M+H]⁺。

(2) ホスホノ酢酸 トリエチル 7.96 g をテトラヒドロフラン 50 mL に溶解し、氷冷下、60% 油性水素化ナトリウム 1.45 g を少しずつ加える。同冷却下 20 分間攪拌後、上記 (1) で得られる 1-イソプロピルピペリジン-4-カルバルデヒド 5.03 g のテトラヒドロフラン 25 mL 溶液を加える。反応液を同冷却下 3 時間攪拌した後、ジエチルエーテルで希釈し、水を注ぎ酢酸エチルで

抽出する。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1）にて精製し、3-（1-イソプロピルピペリジン-4-イル）アクリル酸エチル 6.87 gを得る。

MS (APCI) m/z ; 226 $[M+H]^+$ 。

(3) 上記(2)で得られる3-（1-イソプロピルピペリジン-4-イル）アクリル酸エチル 1.01 gをエタノール 20 mLに溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 4.5 mLを加え、室温にて24時間攪拌する。反応液に2規定塩酸 9 mLを加え、減圧下濃縮後、得られる残渣を凍結乾燥し、3-（1-イソプロピルピペリジン-4-イル）アクリル酸・塩酸塩 1.43 gを得る。

MS (APCI) m/z ; 198 $[M+H]^+$ 。

【0248】

参考例 109

アルゴン雰囲気下、p-アミノ安息香酸エチル 25.2 g、オルト蟻酸トリエチル 80 g、トリフルオロ酢酸 0.2 mLの混合液を3時間加熱還流し、室温に放冷後減圧濃縮し、さらにエタノールで共沸する。残渣をエタノール 400 mLに懸濁し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 23 gを加え、3時間加熱還流する。反応液を室温に放冷後、酢酸エチル、水を加えて1日間室温で攪拌し、有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー（バイオタージ社製 Flash 75 M、ヘキサン/酢酸エチル=4:1）で精製することにより、4-（メチルアミノ）安息香酸エチル（12.7 g、収率 46%）を淡黄色アモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 180 $[M+H]^+$ 。

【0249】

参考例 110

トランス-4-（アミノメチル）シクロヘキサンカルボン酸 8.35 gをジオキサン 100 mLに懸濁し、水 50 mLおよび1規定水酸化ナトリウム水溶液 50 mLを加えた後、氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル 12.7 gを滴下する

。反応液を室温に戻し4時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮する。得られる残渣を酢酸エチルにて希釈し、クエン酸水溶液を加えpHを約3~4とした後、酢酸エチルで抽出する。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をn-ヘキサンに懸濁し、濾取後、乾燥し、トランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸(13.30g、収率97%)を結晶として得る。

MS (ESI) m/z : 256 [M-H]⁻。

【0250】

参考例111

(1) 参考例85で得られるトランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル30.0gをN,N-ジメチルホルムアミド150mLに溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム5.60gを加える。同冷却下、0.5時間攪拌した後、ヨウ化メチル14.5mLおよびメタノール0.15mLを順次加え、反応液を室温に戻し4時間攪拌する。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=10:1~7:1)にて精製し、トランス-4-[N-メチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル(26.3g、収率83%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z : 272 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られるトランス-4-[N-メチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル44.78gをメタノール300mLに溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液100mLを加え、室温にて6時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣に氷冷下、氷水、酢酸エチルおよび10%塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、n-ヘキサンを注ぎ、結晶を濾取する。n-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、トランス

—4— [N-メチル-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 (39.20 g、92%) を結晶として得る。

MS (ESI) m/z : 256 [M-H]⁻

参考例 112

(1) 3-メトキシ-4-メチル安息香酸 1 g を参考例 69 と同様に処理することにより 3-メトキシ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸メチル (792 mg、収率 64%) を油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 224 [M+H]⁺。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 792 mg のエタノール 10 mL の溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 2.1 mL を加え、60℃ で 2 時間攪拌する。室温に冷却した後 2 規定塩酸水 4.3 mL 加え、溶媒を減圧留去する。残渣にメタノールを加え不溶物をろ去し、溶媒を減圧留去することにより 3-メトキシ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸・塩酸塩 (890 mg、収率 100%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 210 [M+H]⁺。

【0251】

参考例 113

3-プロモ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸メチル (参考例 156 で得られる化合物) 200 mg のジメチルホルムアミド 2 mL の溶液にメチルホウ酸 132 mg、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] 2 塩化パラジウム-ジクロロメタン錯体 60 mg、炭酸カリウム 305 mg を順次加え、アルゴン雰囲気下 115℃ で 3 時間攪拌する。反応液を酢酸エチル 10 mL で希釈後、飽和重曹水 10 mL を加えて攪拌後、有機層を分離し、遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100:0~90:10) で精製することにより、3-メチル-4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸メチル (65 mg、収率 43%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 208 [M+H]⁺。

【0252】

参考例 114

水酸化セシウム 1 水和物 24.5 g のジメチルホルムアミド 500 mL の懸濁液に粉末モレキュラーシーブ 4A 44.5 g、次いで参考例 86 (1) で得られる化合物 7.7 g を加え室温にて 30 分攪拌する。塩化ジメチルアミノエチル塩酸塩 11 g を加え 22 時間攪拌する。不溶物をセライトでろ去し酢酸エチルで洗浄した後ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物のクロロホルム 100 mL 溶液に、氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル 16 g のクロロホルム 10 mL 溶液を加え、室温で 1.5 時間攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 mL で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100:0~50:1) で精製することにより、トランス-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル (1.7 g、収率 11%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 329 $[M+H]^+$ 。

【0253】

参考例 115

参考例 90 で得られる化合物 500 mg のジクロロメタン 10 mL の懸濁液に、氷冷下ジエチルケトン 388 μ L、トリエチルアミン 471 μ L、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 956 mg を加え、室温で終夜攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌する。有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール=100:0~90:10) にて精製し、3-[1-(3-ペンチル)ピペリジン-4-イル]プロピオン酸エチル 130 mg を得る。

MS (APCI) m/z : 256 $[M+H]^+$ 。

【0254】

参考例 116~234

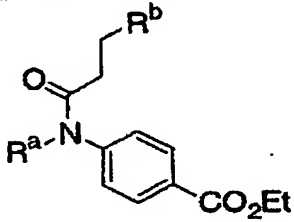
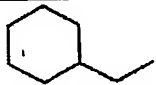
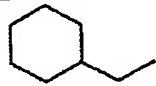

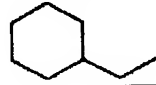

対応原料化合物を前記参考例 1~115 のいずれかと同様に処理することによ

り、下記第 27 表記載の化合物を得る。

【0255】

【表 91】

第 27 表 (その 1)

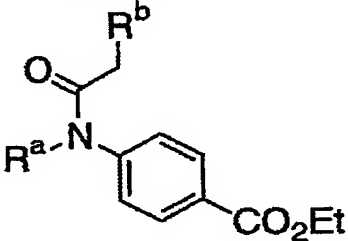
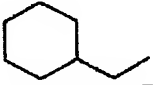


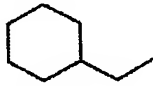
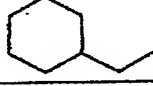
			
参考例番号	R ^a	R ^b	物理恒数等
116		NMe ₂	油状物 MS(APCI)361[M+H] ⁺
117			油状物 MS(APCI)387[M+H] ⁺
118		NEt ₂	油状物 MS(APCI)389[M+H] ⁺
119	Me	NMe ₂	油状物 MS(APCI)279[M+H] ⁺
120	Me		油状物 MS(APCI)305[M+H] ⁺
121	Me	NEt ₂	油状物 MS(APCI)307[M+H] ⁺

Me : メチル基、Et : エチル基

【0256】

【表 92】

第 27 表 (その 2)

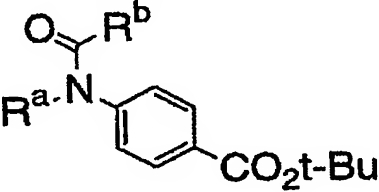




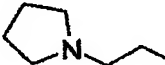
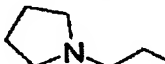

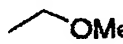

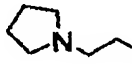



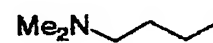






			
参考例番号	R ^a	R ^b	物理恒数等
122			油状物 MS(APCI)373[M+H] ⁺
123	Me	NMe ₂	油状物 MS(APCI)265[M+H] ⁺
124	Me		油状物 MS(APCI)291[M+H] ⁺
125		NMe ₂	油状物 MS(APCI)347[M+H] ⁺
126		NEt ₂	油状物 MS(APCI)375[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基

【0257】

【表 93】

第 27 表 (その 3)

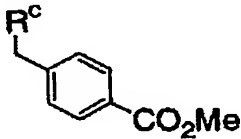
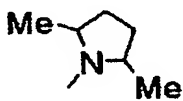
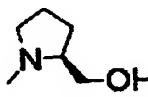
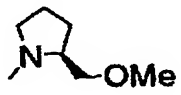
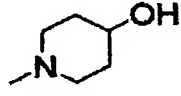

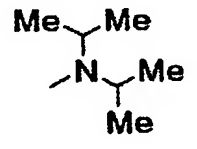
			
参考例番号	R ^a	R ^b	物理恒数等
127			油状物 MS(APCI)373[M+H] ⁺
128			油状物 MS(APCI)363[M+H] ⁺
129		nBu	油状物 MS(APCI)375[M+H] ⁺
130		cPr	油状物 MS(APCI)359[M+H] ⁺
131			油状物 MS(APCI)365[M+H] ⁺
132		Me	油状物 MS(APCI)335[M+H] ⁺
133			油状物 MS(APCI)385[M+H] ⁺
134		Me	油状物 MS(APCI)321[M+H] ⁺
135		nBu	油状物 MS(APCI)363[M+H] ⁺
136		cPr	油状物 MS(APCI)347[M+H] ⁺
137			油状物 MS(APCI)351[M+H] ⁺
138		nBu	油状物 MS(APCI)377[M+H] ⁺
139		cPr	油状物 MS(APCI)361[M+H] ⁺
140			油状物 MS(APCI)387[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基、nPr: n-プロピル基、
cPr: シクロプロピル基、nBu: n-ブチル基

【0258】

【表 94】

第 27 表 (その 4)

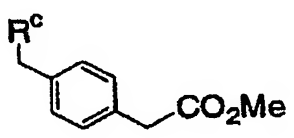
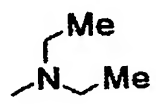


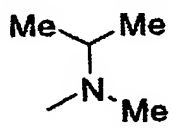
		
参考例番号	-R ^c	物理恒数等
141		油状物 MS(APCI)248[M+H] ⁺
142		油状物 MS(APCI)250[M+H] ⁺
143		油状物 MS(APCI)264[M+H] ⁺
144		油状物 MS(APCI)250[M+H] ⁺
145		油状物 MS(APCI)249[M+H] ⁺
146		油状物 MS(APCI)249[M+H] ⁺

Me : メチル基

【0259】

【表 95】

第 27 表 (その 5)

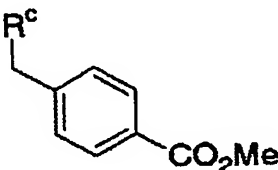
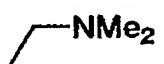
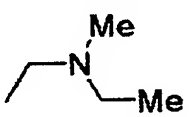
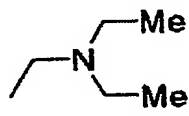
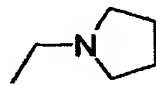
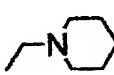
		
参考例番号	- R ^c	物理恒数等
147		アモルファス固体 MS(APCI)236[M+H] ⁺
148		アモルファス固体 MS(APCI)234[M+H] ⁺
149		アモルファス固体 MS(APCI)248[M+H] ⁺
150		アモルファス固体 MS(APCI)236[M+H] ⁺

Me : メチル基

【0260】

【表 96】

第 27 表 (その 6)

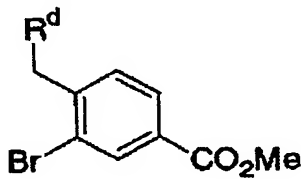
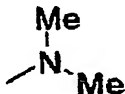
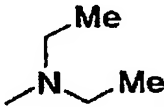
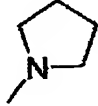
		
参考例番号	-R ^c	物理恒数等
151		アモルファス固体 MS(APCI)208[M+H] ⁺
152		アモルファス固体 MS(APCI)222[M+H] ⁺
153		アモルファス固体 MS(APCI)236[M+H] ⁺
154		アモルファス固体 MS(APCI)234[M+H] ⁺
155		アモルファス固体 MS(APCI)248[M+H] ⁺

Me: メチル基

【0261】

【表 97】

第 27 表 (その 7)

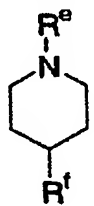
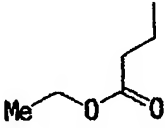
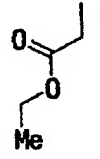
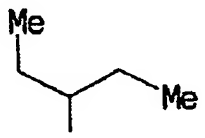
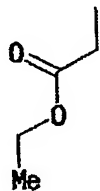

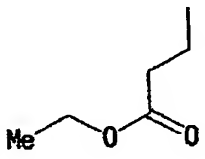

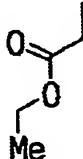

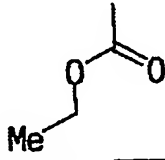
		
参考例番号	- R ^d	物理恒数等
156		アモルファス固体 MS(APCI)272/274[M+H] ⁺
157		アモルファス固体 MS(APCI)300/302[M+H] ⁺
158		アモルファス固体 MS(APCI)298/300[M+H] ⁺

Me : メチル基

【0262】

【表 98】

第 27 表 (その 8)

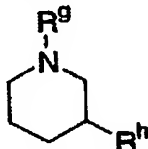
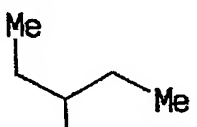
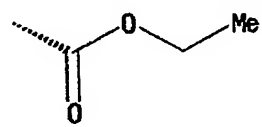
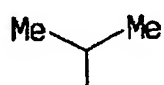
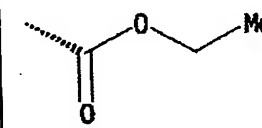
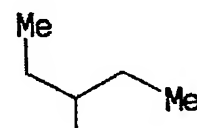
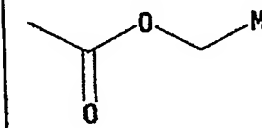

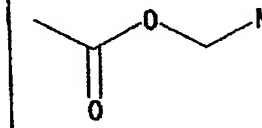
			
参考例番号	-R ^e	-R ^f	物理恒数等
159	-Me		油状物 MS(APCI)200[M+H] ⁺
160	-Me		油状物 MS(APCI)186[M+H] ⁺
161			油状物 MS(APCI)241[M+H] ⁺
162			油状物 MS(APCI)254[M+H] ⁺
163			油状物 MS(APCI)240[M+H] ⁺
164			油状物 MS(APCI)226[M+H] ⁺

Me: メチル基

【0263】

【表 99】

第 27 表 (その 9)

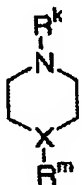
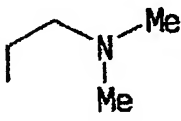
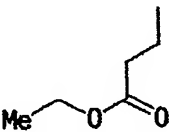
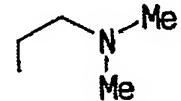
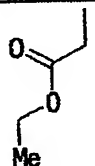
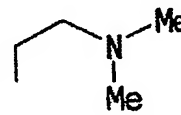
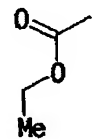
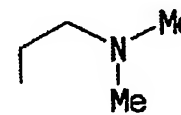
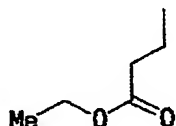
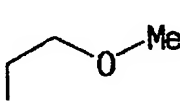
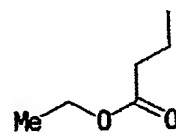
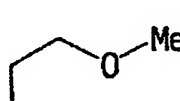
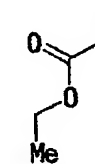
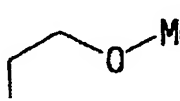
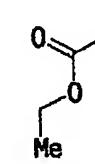
			
参考例番号	-R ^g	-R ^h	物理恒数等
165			油状物 MS(APCI)228[M+H] ⁺
166			油状物 MS(APCI)200[M+H] ⁺
167			油状物 MS(APCI)228[M+H] ⁺
168			油状物 MS(APCI)226 [M+H] ⁺

Me: メチル基

【0264】

【表100】

第27表 (その10)


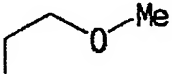
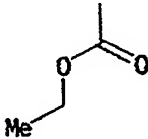
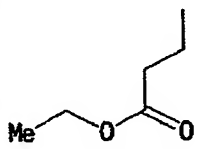
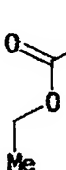
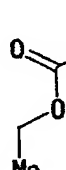
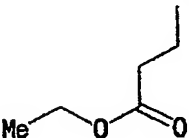
				
参考例番号	-R ^k	-R ^m	X	物理恒数等
169			C	油状物 MS(APCI)257[M+H] ⁺
170			C	油状物 MS(APCI)243[M+H] ⁺
171			C	油状物 MS(APCI)229[M+H] ⁺
172			N	油状物 MS(APCI)244[M+H] ⁺
173			C	油状物 MS(APCI)244[M+H] ⁺
174			C	油状物 MS(APCI)230[M+H] ⁺
175			N	油状物 MS(APCI)231[M+H] ⁺

Me: メチル基

【0265】

【表101】

第27表 (その11)

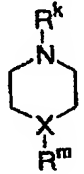
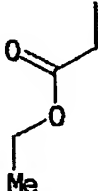
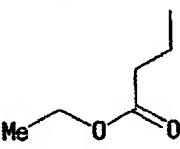
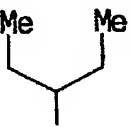
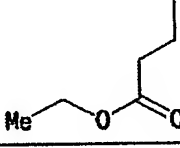

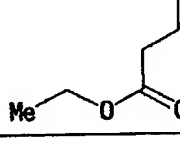
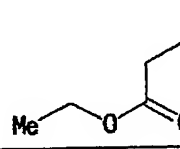
				
参考例番号	-R ^k	-R ^m	X	物理恒数等
176			C	油状物 MS(APCI)216[M+H] ⁺
177	-n-Bu		C	油状物 MS(APCI)242[M+H] ⁺
178	-n-Bu		C	油状物 MS(APCI)228[M+H] ⁺
179	-n-Bu		N	油状物 MS(APCI)229[M+H] ⁺
180	-n-Pr		C	油状物 MS(APCI)228[M+H] ⁺

Me: メチル基

【0266】

【表 102】

第 27 表 (その 12)

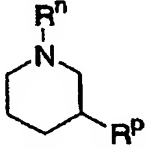
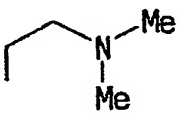
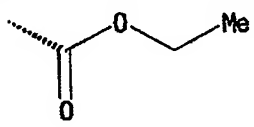
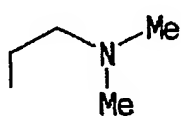
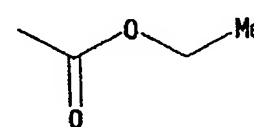
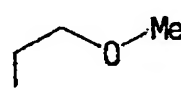
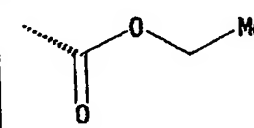
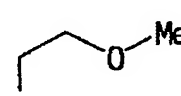
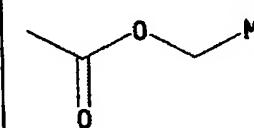
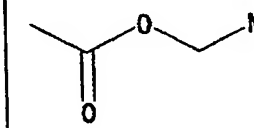
				
参考例番号	-R ^k	-R ^m	X	物理恒数等
181	-n-Pr		C	油状物 MS(APCI)214[M+H] ⁺
182	-Et		C	油状物 MS(APCI)214[M+H] ⁺
183			N	油状物 MS(APCI)243[M+H] ⁺
184			N	油状物 MS(APCI)241[M+H] ⁺
185	-i-Pr		N	油状物 MS(APCI)215[M+H] ⁺

Et : エチル基、i-Pr : イソプロピル基、n-Pr : n-プロピル基、
n-Bu : n-ブチル基

【0267】

【表 103】

第 27 表 (その 13)

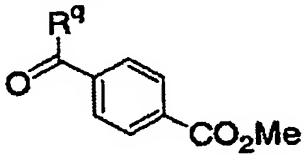
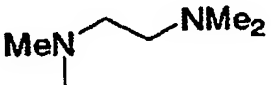
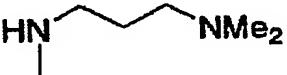
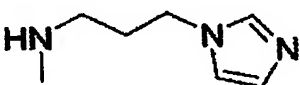
			
参考例番号	-R ⁿ	-R ^p	物理恒数等
186			油状物 MS(APCI)229[M+H] ⁺
187			油状物 MS(APCI)229[M+H] ⁺
188			油状物 MS(APCI)216[M+H] ⁺
189			油状物 MS(APCI)216 [M+H] ⁺
190	n-Bu		油状物 MS(APCI)214[M+H] ⁺

Me: メチル基、n-Bu: n-ブチル基

【0268】

【表104】

第27表 (その14)

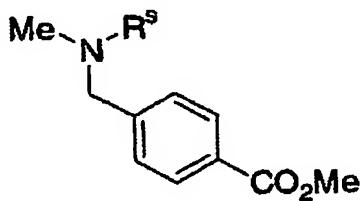
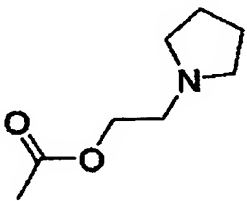
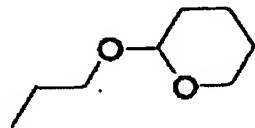
		
参考例番号	R ⁹	物理恒数等
191		アモルファス固体 MS(APCI)265[M+H] ⁺
192		油状物 MS(APCI)265[M+H] ⁺
193		油状物 MS(APCI)288[M+H] ⁺

Me: メチル基

【0269】

【表105】

第27表 (その15)

		
参考例番号	- R ^s	物理恒数等
194		油状物 MS(APCI)321[M+H] ⁺
195		油状物 MS(APCI)308[M+H] ⁺

Me : メチル基

【0270】

【表106】

第27表 (その16)

参考例番号	-R ^t	物理恒数等
196		油状物 MS(APCI)311[M+H] ⁺
197		油状物 MS(APCI)311[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基

【0271】

【表107】

第27表 (その17)

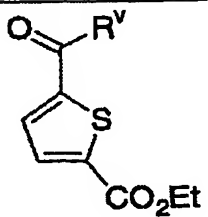
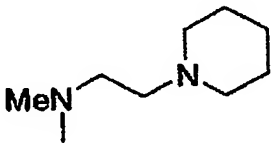
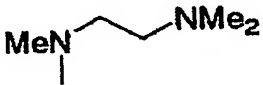
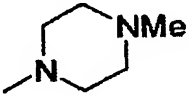
参考例番号	-R ^u	物理恒数等
198		油状物 MS(APCI)316[M+H] ⁺

Me: メチル基、Et: エチル基

【0272】

【表108】

第27表 (その18)

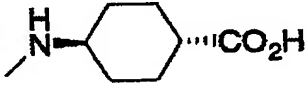
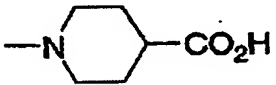
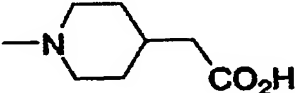
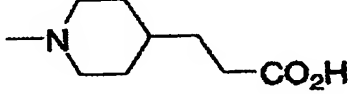
		
参考例番号	R'	物理恒数等
199		油状物 MS(APCI)325[M+H] ⁺
200		油状物 MS(APCI)286[M+H] ⁺
201		油状物 MS(APCI)288[M+H] ⁺

Me : メチル基、Et : エチル基

【0273】

【表 109】

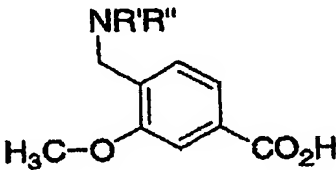
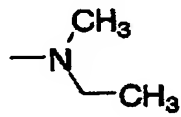
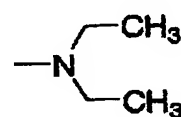
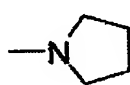
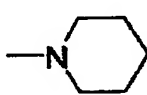
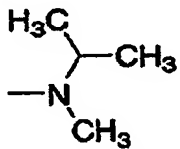
第 27 表 (その 19)

$\text{R}'\text{R}''\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
参考例番号	$-\text{NR}'\text{R}''$	物理恒数等
202		アモルファス固体 MS(ESI)242[M-H]-
203		アモルファス固体 MS(ESI)228[M-H]-
204		アモルファス固体 MS(ESI)242[M-H]-
205		アモルファス固体 MS(APCI)256[M-H]-

【0274】

【表 110】

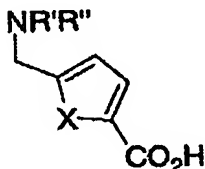
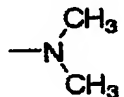
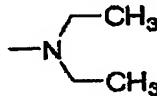
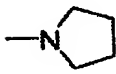
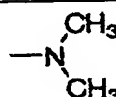
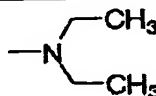
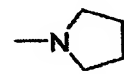
第 27 表 (その 20)

		
参考例番号	-NR'R''	物理恒数等
206		アモルファス固体 MS(APCI)224[M+H] ⁺
207		アモルファス固体 MS(APCI)238[M+H] ⁺
208		アモルファス固体 MS(APCI)236[M+H] ⁺
209		アモルファス固体 MS(APCI)250[M+H] ⁺
210		アモルファス固体 MS(APCI)238[M+H] ⁺

【0275】

【表 111】

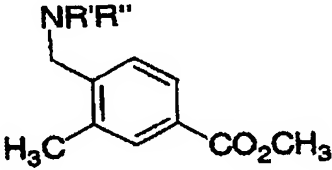
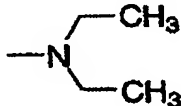
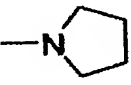
第 27 表 (その 21)

			
参考例番号	-NR'R''	X	物理恒数等
211		S	アモルファス固体 MS(APCI)186[M+H] ⁺
212		S	アモルファス固体 MS(APCI)214[M+H] ⁺
213		S	アモルファス固体 MS(APCI)212[M+H] ⁺
214		0	アモルファス固体 MS(APCI)170[M+H] ⁺
215		0	アモルファス固体 MS(APCI)198[M+H] ⁺
216		0	アモルファス固体 MS(APCI)196[M+H] ⁺

【0276】

【表 112】

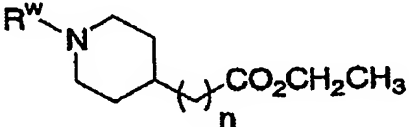
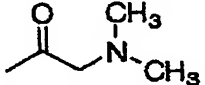
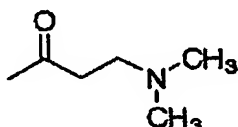
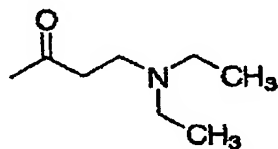
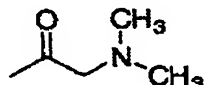
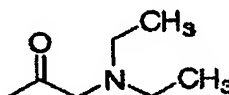
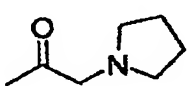
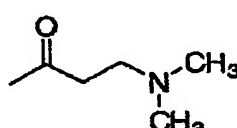
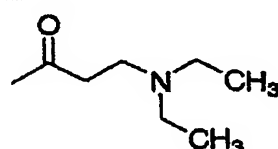
第 27 表 (その 22)

		
参考例番号	-NR' R''	物理恒数等
217		アモルファス固体 MS(APCI)236[M+H] ⁺
218		アモルファス固体 MS(APCI)234[M+H] ⁺

【0277】

【表 113】

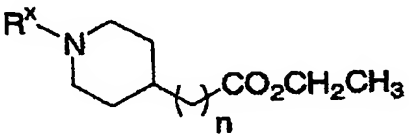
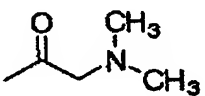
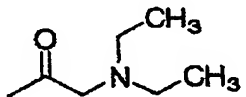
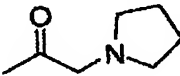
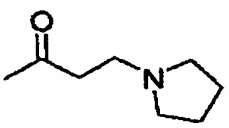
第 27 表 (その 23)

			
参考例番号	R ^w	n	物理恒数等
219		0	油状物 MS(APCI)243[M+H] ⁺
220		0	油状物 MS(APCI)257[M+H] ⁺
221		0	油状物 MS(APCI)285[M+H] ⁺
222		1	油状物 MS(APCI)257[M+H] ⁺
223		1	油状物 MS(APCI)285[M+H] ⁺
224		1	油状物 MS(APCI)283[M+H] ⁺
225		1	油状物 MS(APCI)271[M+H] ⁺
226		1	油状物 MS(APCI)299[M+H] ⁺

【0278】

【表 114】

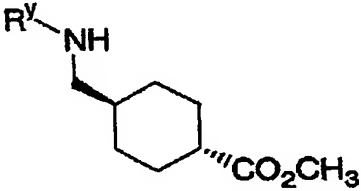
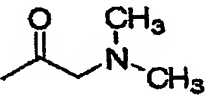
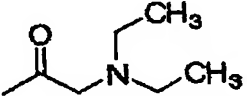
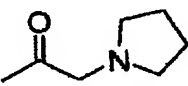
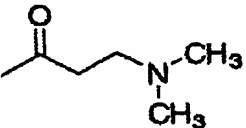
第 27 表 (その 24)

			
参考例番号	R ^x	n	物理恒数等
227		2	油状物 MS(APCI)271[M+H] ⁺
228		2	油状物 MS(APCI)299[M+H] ⁺
229		2	油状物 MS(APCI)297[M+H] ⁺
230		2	油状物 MS(APCI)311[M+H] ⁺

【0279】

【表 115】

第 27 表 (その 25)

<div></div>		
参考例番号	- R ^y	物理恒数等
231		アモルファス固体 MS(APCI)257[M+H] ⁺
232		アモルファス固体 MS(APCI)285[M+H] ⁺
233		アモルファス固体 MS(APCI)283[M+H] ⁺
234		油状物 MS(APCI)271[M+H] ⁺

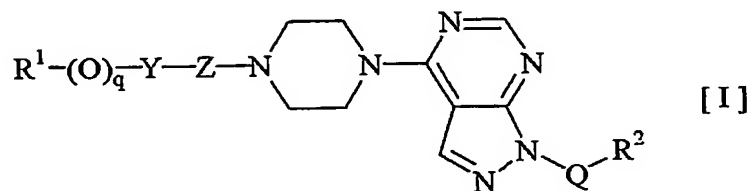
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたSKチャネル遮断作用を有し、医薬として有用な新規な新規
ピラゾロピリミジン化合物およびその製法を提供する。

【解決手段】 一般式 [I] :

【化1】



(式中、R¹は、

- (A) 置換されたアリール基、
- (B) 置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、
- (C) 置換されていてもよいアミノ基、
- (D) 置換されたシクロ低級アルキル基または
- (E) 置換されたヘテロアリール基、

R²は、

- (a) 置換されていてもよいアリール基又は
- (b) 置換されていてもよいヘテロアリール基、

Yは単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、

Zは-CO-又は-CH₂-で示される基、

Qは低級アルキレン基、

qは0又は1を表す)

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 2 0 5 3 4 1
受付番号	5 0 3 0 1 2 8 0 3 2 4
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 8 月 4 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成 15 年 8 月 1 日

特願 2 0 0 3 - 2 0 5 3 4 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 9 5 6]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 9 月 2 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番 1 0 号

氏 名

田辺製薬株式会社